

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP05/003691

International filing date: 25 February 2005 (25.02.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP
Number: 2004-52040
Filing date: 26 February 2004 (26.02.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 14 April 2005 (14.04.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

25.02.2005

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日 2 0 0 4 年 2 月 2 6 日
Date of Application:

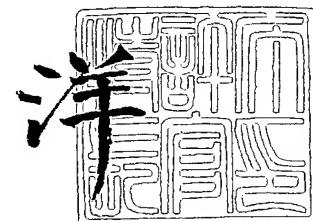
出 願 番 号 特 願 2 0 0 4 - 0 5 2 0 4 0
Application Number:
[ST. 10/C] : [J P 2 0 0 4 - 0 5 2 0 4 0]

出 願 人 帝 国 臓 器 製 薬 株 式 有 限 公 司
Applicant(s):

2 0 0 5 年 3 月 3 1 日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

小 川



【書類名】 特許願
【整理番号】 200402075
【提出日】 平成16年 2月26日
【あて先】 特許庁長官殿
【国際特許分類】 C07D403/12
【発明者】
 【住所又は居所】 神奈川県川崎市高津区新作 4 - 1 0 - 1 1 - 2 0 5
 【氏名】 佐藤 通隆
【発明者】
 【住所又は居所】 神奈川県川崎市多摩区菅馬場 2 - 1 3 - 3 6 帝国臓器稲田堤寮
 【氏名】 松井 照明
【発明者】
 【住所又は居所】 東京都町田市金森 1 4 6 5 - 4
 【氏名】 朝烏 章
【発明者】
 【住所又は居所】 神奈川県川崎市中原区下小田中 1 - 2 2 - 1 2 帝国臓器中原寮 2
 0 1
 【氏名】 林 博之
【発明者】
 【住所又は居所】 神奈川県川崎市多摩区菅北浦 1 - 1 1 - 1 0
 【氏名】 荒木 誠一
【発明者】
 【住所又は居所】 神奈川県鎌倉市雪ノ下 2 - 7 - 1 1
 【氏名】 玉置 賢
【発明者】
 【住所又は居所】 神奈川県川崎市中原区下小田中 2 - 2 0 - 1 5 帝国臓器中原社宅
 4 0 2
 【氏名】 高橋 伸行
【発明者】
 【住所又は居所】 神奈川県川崎市麻生区細山 8 - 1 5 - 1 9
 【氏名】 山本 淑子
【発明者】
 【住所又は居所】 神奈川県川崎市多摩区中野島 4 - 1 5 - 2 0
 【氏名】 山本 則夫
【発明者】
 【住所又は居所】 神奈川県川崎市多摩区東三田 2 - 1 4 - 2 6 - 1 1 0 5
 【氏名】 小川 ちさと
【特許出願人】
 【識別番号】 000002990
 【氏名又は名称】 帝国臓器製薬株式会社
【代理人】
 【識別番号】 100060782
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 小田島 平吉
【選任した代理人】
 【識別番号】 100074217
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 江角 洋治

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 019666

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 特許請求の範囲 1

【物件名】 明細書 1

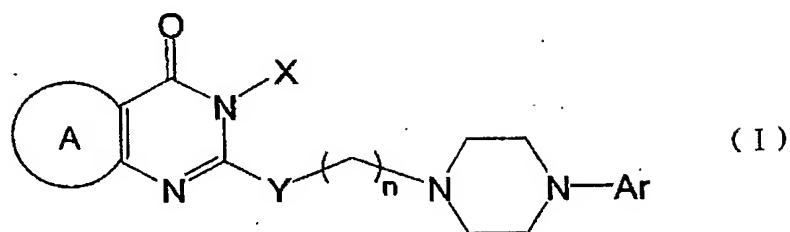
【物件名】 要約書 1

【書類名】特許請求の範囲

【請求項 1】

式 (I)

【化 1】



式中、

A 環は炭化水素環式基又は複素環式基を表し、

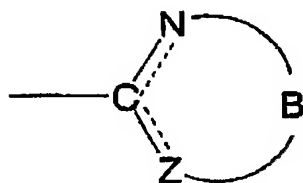
X は水素原子、又は場合により 1 もしくは 2 個の低級アルキル基又は 1 個の低級アルキリデン基で置換されていてもよいアミノ基を表し、

Y は存在しないか、又はイオウ原子もしくは窒素原子を表し、

n は 1 ～ 5 の整数を表し、

Ar は場合によりハロゲン原子、低級アルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基又はフェニル基で置換されていてもよい下記式

【化 2】



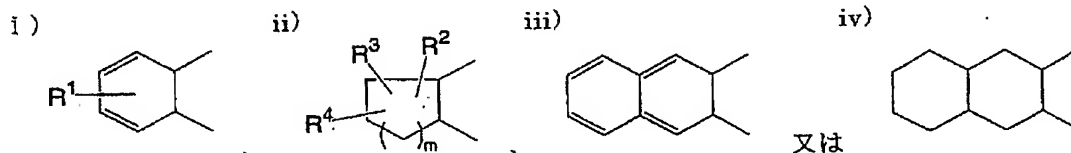
の基を表し、

ここで、Z は炭素原子、酸素原子又はイオウ原子を表し、B は上記式の基の残りの部分と一緒に becoming 縮合環を形成していてもよい単環式又は多環式の含窒素複素環式基を完成するのに必要な残基を表し、点線はそこに結合が存在していてもよいことを表す、
で示されるピリミジン誘導体又はその製薬学的に許容されうる塩。

【請求項 2】

A 環が下記式 i) ～ iv)

【化 3】



各式中、

R¹ は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロゲン化低級アルキル基、低級アルコキシ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、フェニル基、アミノ基、ヒドラジノ基又はニトロ基を表し、

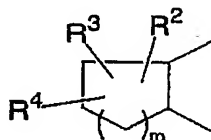
R²、R³ 及び R⁴ はそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、フェニル基又はヒドロキシ基を表すか、或いは R²、R³ 及び R⁴ のうちの 2 つは一緒になってオキソ基又は低級アルキレンジオキシ基を表し、m は 1 ～ 3 の整数を表す、

の炭化水素環式基を表す請求項 1 に記載のピリミジン誘導体又はその製薬学的に許容される塩。

【請求項 3】

A 環が下記式

【化 4】



式中、

R^2 、 R^3 及び R^4 はそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、フェニル基又はヒドロキシ基を表すか、或いは R^2 、 R^3 及び R^4 のうちの 2 つは一緒になってオキシ基又は低級アルキレンジオキシ基を表し、 m は 1 ～ 3 の整数を表す、

の炭化水素環式基を表す請求項 1 又は 2 に記載のピリミジン誘導体又はその製薬学的に許容される塩。

【請求項 4】

m が 2 を表す請求項 3 に記載のピリミジン誘導体又はその製薬学的に許容される塩。

【請求項 5】

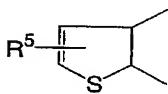
R^2 、 R^3 及び R^4 がともに水素原子を表す請求項 4 に記載のピリミジン誘導体又はその製薬学的に許容される塩。

【請求項 6】

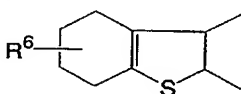
A 環が下記式 v) ～ x v)

【化 5】

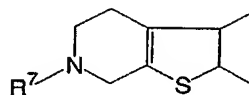
v)



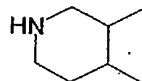
vi)



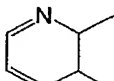
vii)



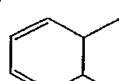
viii)



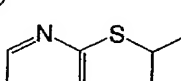
ix)



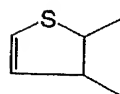
x)



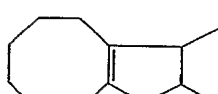
xi)



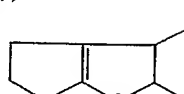
xii)



xiii)

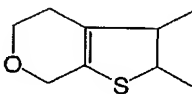


xiv)



又は

xv)



上記各式中、

R^5 は水素原子、低級アルキル基、カルボキシ基又は低級アルコキシカルボニル基を表し、

R^6 は水素原子又は低級アルキル基を表し、

R^7 は水素原子、低級アルキル基、低級アルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基又

はフェニル低級アルコキシカルボニル基を表す、
の複素環式基を表す請求項1に記載のピリミジン誘導体又はその製薬学的に許容されうる塩。

【請求項7】

Xが場合により1もしくは2個の低級アルキル基又は1個の低級アルキリデン基で置換されていてもよいアミノ基を表す請求項1に記載のピリミジン誘導体又はその製薬学的に許容されうる塩。

【請求項8】

Yが存在しないか又はイオウ原子を表す請求項1～7のいずれかに記載のピリミジン誘導体又はその製薬学的に許容されうる塩。

【請求項9】

nが3又は4を表す請求項1～8のいずれかに記載のピリミジン誘導体又はその製薬学的に許容されうる塩。

【請求項10】

A_rが場合によりハロゲン原子、低級アルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基又はフェニル基で置換されていてもよいキノリル基を表す請求項1～9のいずれかに記載のピリミジン誘導体又はその製薬学的に許容されうる塩。

【請求項11】

3-アミノ-5, 6-ジメチル-2-[3-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)プロピルチオ]-3H-チエノ[2, 3-d]ピリミジン-4-オン、

3-アミノ-2-[3-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)プロピルチオ]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-ベンゾ[4, 5]チエノ[2, 3-d]ピリミジン-4-オン、

3-アミノ-5, 6-ジメチル-2-[3-(4-ピロロ[1, 2-a]キノキサリン-4-イルピペラジン-1-イル)プロピルチオ]-3H-チエノ[2, 3-d]ピリミジン-4-オン、

3-アミノ-5-メチル-4-オキソ-2-[3-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)プロピルチオ]-3, 4-ジヒドロチエノ[2, 3-d]ピリミジン-6-カルボン酸エチルエステル、

3-アミノ-2-[3-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)プロピルチオ]-5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-3H-11-チア-1, 3-ジアザシクロオクタ[a]インデン-4-オン、

3-アミノ-7-メチル-2-[3-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)プロピルチオ]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-ベンゾ[4, 5]チエノ[2, 3-d]ピリミジン-4-オン、

3-アミノ-2-[3-[4-(4-メチルキノリン-2-イル)ピペラジン-1-イル]プロピルチオ]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-ベンゾ[4, 5]チエノ[2, 3-d]ピリミジン-4-オン、

3-アミノ-2-[3-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)プロピルチオ]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-9-チア-1, 3, 7-トリアザフルオレン-4-オン、

5, 6-ジメチル-2-[3-(4-ピリジン-2-イルピペラジン-1-イル)プロピルチオ]-3H-チエノ[2, 3-d]ピリミジン-4-オン、

2-[3-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)プロピルチオ]-3H-チエノ[3, 2-d]ピリミジン-4-オン、

6-プロピル-2-[3-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)プロピルチオ]-3H-ピリミジン-4-オン、

2-[3-[4-(4-メチルキノリン-2-イル)ピペラジン-1-イル]プロピルチオ]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-9-チア-1, 3, 7-トリアザフルオレン-4-オン、

5, 6-ジメチル-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-3H-チエノ[2, 3-d]ピリミジン-4-オン、
2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-9-チア-1, 3, 7-トリアザフルオレン-4-オン、
3-アミノ-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オン、
3-アミノ-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-3H-キナゾリン-4-オン、
3-アミノ-2-[4-[4-(4-メチルキノリン-2-イル)ピペラジン-1-イル]ブチル]-3H-キナゾリン-4-オン、
3-アミノ-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-3H-チエノ[3, 2-d]ピリミジン-4-オン、
3-アミノ-6-メチル-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-3H-キナゾリン-4-オン、
3-アミノ-2-[4-[4-(5-メトキシキノリン-2-イル)ピペラジン-1-イル]ブチル]-3H-キナゾリン-4-オン、
3-アミノ-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-3H-チエノ[2, 3-d]ピリミジン-4-オン、
3-アミノ-5-クロロ-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-3H-キナゾリン-4-オン、
3-アミノ-5-ヒドラジノ-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-3H-キナゾリン-4-オン、
3-アミノ-5, 6-ジメチル-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-3H-チエノ[2, 3-d]ピリミジン-4-オン、
3-アミノ-8-メチル-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オン、
3-アミノ-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H, 9H-シクロヘプタ[d]ピリミジン-4-オン、
3-アミノ-6-フルオロ-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-3H-キナゾリン-4-オン、
3-アミノ-6-メチル-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オン、
3-アミノ-6-エチル-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オン、
3-アミノ-6-ヒドロキシ-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オン、
2-[3-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)プロピルアミノ]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オン、
2-[3-[4-(4-メチルキノリン-2-イル)ピペラジン-1-イル]プロピルアミノ]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オン、
2-[3-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)プロピルアミノ]-3H-ピリミジン-4-オン、
2-[3-(4-ピロロ[1, 2-a]キノキサリン-4-イルピペラジン-1-イル)プロピルアミノ]-3H-キナゾリン-4-オン、及び
3-アミノ-2-[3-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)プロピルアミノ]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オン
よりなる群から選ばれるピリミジン誘導体又はそれらの製薬学的に許容されうる塩。

【請求項 12】

請求項 1 ~ 11 のいずれかに記載のピリミジン誘導体又はその製薬学的に許容されうる

塩を含むことを特徴とする、セロトニン受容体サブタイプ1A (5-HT_{1A}) に対する作動作用を有するセロトニン受容体サブタイプ3 (5-HT₃) 拮抗剤。

【請求項13】

請求項1～11のいずれかに記載のピリミジン誘導体又その製薬学的に許容されうる塩及び製薬学的に許容されうる担体を含む医薬組成物。

【請求項14】

請求項1～11のいずれかに記載のピリミジン誘導体又はその製薬学的に許容されうる塩を含むことを特徴とする、過敏性腸症候群、不安、腹圧性尿失禁、切迫性尿失禁、うつ病、前立腺癌、総合失調症、頻尿、精神分裂病、過活動性膀胱症候群、精神病、下部尿路症、老人性痴呆症、前立腺肥大症に伴う排尿障害、アルツハイマー病、間質性膀胱炎、嗜癇／禁断症状、慢性前立腺炎、認知障害、急性脳卒中から生じる虚血、ハンチントン病、一過性脳虚血発作、パーキンソン病、頭部もしくは脊髄の外傷、筋萎縮性側索硬化症、胎仔低酸素症、AIDS痴呆症、非潰瘍性消化不良、網膜疾患などの慢性神経変性疾患、逆流性食道炎、アルコール又はコカインに対する嗜癇、刺激反応性腸症候群、錐体外路障害、無呼吸もしくは無呼吸症、パニック症候群、振戦、短期記憶障害、悪心もしくは嘔吐、アルコール中毒症、癲癇、ニコチン依存症、睡眠障害、薬物嗜癇、疼痛、摂食障害、性的機能不全、外傷性ストレス症、肥満、幼少期自閉症、せき、神経の圧迫による症候群、筋膜症候群、ニューロパシー、テンドミオシス (tendomyosis)、疼痛性ジストロフィー、テンディノーシス (tendinosis)、興奮症状 (agitation)、挿入テンドバシー (tendopathy)、攻撃性 (hostility)、滑液包疾患、強迫性障害、関節周囲症 (periarthropathy)、知能促進 (cognition enhancement)、筋内の過負荷症候群、性的機能不全、月経前緊張症候群、自律神経失調症、本態性高血圧症、心身症、痙攣、消化性潰瘍、躁病、胃炎、片頭痛、半月損傷、慢性多発性関節炎、関節症外傷、傍腫瘍性症状、局所離断性骨軟骨炎、腫瘍誘導性炎症性疾患、骨壊死、白濁性滲出、関節軟骨腫症、膠原病、慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、感染後関節炎、成人呼吸困難症候群 (ARDS)、血清反応陰性脊椎関節炎、気管支炎、脈管炎、じん肺、サルコイドーシス関節症、喉頭痙攣、肺脈管炎、肺肉芽腫、外因性アレルギー性肺炎、慢性疲労症候群又は緑内障の処置剤。

【書類名】明細書

【発明の名称】ピリミジン誘導体

【技術分野】

【0001】

本発明は、新規なピリミジン誘導体又はその塩に関する。本発明の化合物は、セロトニン受容体サブタイプ3（以下、「5-HT₃」という）拮抗作用及びセロトニン受容体サブタイプ1A（以下、「5-HT_{1A}」という）作動作用の両作用を併有しており、過敏性腸症候群（Irritable Bowel Syndrome；以下、「IBS」という）等の処置剤として有用である。

【背景技術】

【0002】

IBSは下痢や便秘等の便通異常や腹痛を主症状とする疾患で、腸管の器質的病変を認めない機能的疾患である。IBSは、腸管運動異常、内臓知覚過敏及び心理・社会的因子が相互に関連し合って成立している。

【0003】

腸管には種々のセロトニン受容体サブタイプが存在するが、このうち、5-HT₃は腸管収縮、腸液分泌、蠕動運動、内容物輸送等に関与している。したがって、IBSによる下痢症状が5-HT₃拮抗薬によって改善されることがあり、実際に米国において、5-HT₃拮抗薬であるアロセトロン（alosetron）がIBS治療薬として承認されている。

【0004】

特許文献1及び特許文献2には、オンダンセトロン（ondansetron）、アロセトロン（alosetron）、トロピセトロン（tropisetron）、グラニセトロン（granisetron）などの種々の5-HT₃拮抗薬がIBS治療剤として有用であることが記載されている。また、非特許文献1には、5-HT₃受容体に対して選択的に親和性（但し、作用としては作動作用）を有するピペラジニルピラジン誘導体が記載されている。

【0005】

一方、IBSには心理的・社会的因子も関与していることから、抗不安薬がIBSの治療において何らかの有用性を示す可能性もあり、この可能性を拠り所にして、ベンゾジアゼピン系の抗不安薬がIBSを治療するために用いられる場合もある。最近、より副作用の少ない非ベンゾジアゼピン系化合物を含むセロトニン作動性の抗不安薬が開発され、それらの化合物のIBS治療における有用性が期待されている。

【0006】

我が国においては、5-HT_{1A}作動薬であるタンドスピロン（tandospirone）がストレス性消化性潰瘍等を適応症として上市されている。しかしながら、当該化合物はIBSの適応症を有していない。

【0007】

非特許文献2及び非特許文献3には、5-HT_{1A}受容体に対して選択的に親和性を有するピリミジノン誘導体が開示されている。この文献においては、5-HT_{1A}受容体への選択性が α_1 受容体に対する選択性との比較において検討されている。

【0008】

上記のように、現在、多数の5-HT₃拮抗薬及び5-HT_{1A}作動薬が開発又は上市されているが、5-HT₃拮抗薬又は5-HT_{1A}作動薬はいずれも、作用が一方向性であるため、複数の成因を有するIBSに対して十分な治療効果を発揮するまでには至っていない。

【0009】

非特許文献4には、5-HT_{1A}及び5-HT₃の両受容体に対して親和性を有するベンズイミダゾールアリルピペラジン誘導体が開示されている。しかしながら、この文献は、当該誘導体の神経系に対する作用について記載されているのみで、5-HT₃拮抗作

用及び 5-HT_{1A} 作動作用の両作用を IBS に対して作用させることについては記載されていない。

【特許文献 1】PCT 国際公開 WO 99/17755 パンフレット

【特許文献 2】米国特許第 6,284,770 号明細書

【非特許文献 1】J. Med. Chem., 42, 4362-4379 (1999)

【非特許文献 2】J. Med. Chem., 40, 574-585 (1997)

【非特許文献 3】Eur. J. Med. Chem., 35, 677-689 (2000)

【非特許文献 4】Bioorg. Med. Chem. Lett., 13, 3177-3180 (2003)

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0010】

本発明の主たる目的は、5-HT_{1A} 作動作用及び 5-HT₃ 拮抗作用の両作用を併有する新規なピリミジン誘導体を提供することである。

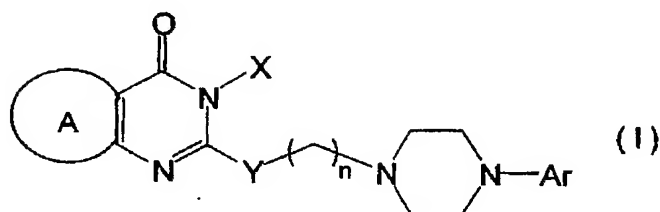
【課題を解決するための手段】

【0011】

本発明によれば、式 (I)

【0012】

【化 1】



【0013】

式中、

A 環は炭化水素環式基又は複素環式基を表し、

X は水素原子、又は場合により 1 もしくは 2 個の低級アルキル基又は 1 個の低級アルキリデン基で置換されていてもよいアミノ基を表し、

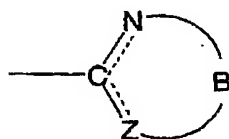
Y は存在しないか、又はイオウ原子もしくは窒素原子を表し、

n は 1～5 を表し、

Ar は場合によりハロゲン原子、低級アルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基又はフェニル基で置換されていてもよい下記式

【0014】

【化 2】



【0015】

の基を表し、

ここで、Z は炭素原子、酸素原子又はイオウ原子を表し、B は上記式の基の残りの部分と一緒にあって縮合環を形成していてもよい単環式又は多環式の含窒素複素環式基を完成するのに必要な残員を表し、点線はそこに結合が存在していてもよいことを表す、
で示されるピリミジン誘導体又はその製薬学的に許容されうる塩が提供される。

【0016】

また、本発明によれば、式 (I) のピリミジン誘導体又はその製薬学的に許容されうる塩を含むことを特徴とする、5-HT_{1A} に対する作動作用を有する 5-HT₃ 拮抗剤が提供される。

【0017】

本明細書において、「低級」なる語は、この語が付された基の炭素原子数が6個以下、好ましくは4個以下であることを意味する。

【0018】

しかして、「低級アルキル基」としては、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル基等を挙げることができ、中でも、メチル、エチル、n-プロピル及びイソプロピル基が好ましい。また、「低級アルキリデン基」としては、例えば、エチリデン、ビニリデン、イソプロピリデン基等を挙げることができ、中でも、イソプロピリデン基が好ましい。さらに、「低級アルコキシ基」としては、例えば、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブチルオキシ、sec-ブチルオキシ、n-ペンチルオキシ、n-ヘキシルオキシ基等を挙げることができ、中でも、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ及びイソプロポキシ基が好ましい。またさらに、「場合により1もしくは2個の低級アルキル基又は1個の低級アルキリデン基で置換されているもよいアミノ基」は、未置換のアミノ基及び上記した如き低級アルキル基の1個もしくは2個又は上記した如き低級アルキリデン基の1個によって置換されたアミノ基を意味し、具体的には、例えば、アミノ、N-メチルアミノ、N,N-ジメチルアミノ、N-エチルアミノ、N-n-プロピルアミノ、N-イソプロピルアミノ、N-イソプロピリデンアミノ、N-n-ブチルアミノ、N-イソブチルアミノ、N-sec-ブチルアミノ、N-tert-ブチルアミノ、N-n-ペンチルアミノ、N-n-ヘキシルアミノ、N-イソプロピル-N-メチルアミノ基等を挙げることができる。その中でも特に、アミノ、N-メチルアミノ、N-エチルアミノ、N-n-プロピルアミノ、N-イソプロピルアミノ及びN-イソプロピリデンアミノ基が好適である。

【0019】

また、「ハロゲン原子」にはフッ素、塩素、臭素又はヨウ素原子が包含され、中でもフッ素、塩素又は臭素原子が好ましい。

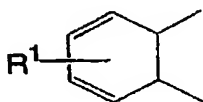
【0020】

前記式 (I) において、A環が炭化水素環式基を表す場合、該炭化水素環式基として好適なものとしては、例えば、下記式 i) ~ iv)

【0021】

【化3】

i)



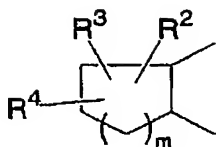
【0022】

ここで、R¹ は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロゲン化低級アルキル基、低級アルコキシ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、フェニル基、アミノ基、ヒドラジノ基又はニトロ基を表す、

【0023】

【化4】

ii)



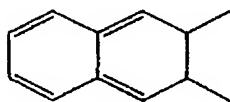
【0024】

ここで、 R^2 、 R^3 及び R^4 はそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、フェニル基又はヒドロキシ基を表すか、或いは R^2 、 R^3 及び R^4 のうちの2つは一緒になってオキシ基又は低級アルキレンジオキシ基を表し、 m は 1 ~ 3 を表す、

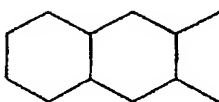
【0025】

【化5】

iii)



iv)



【0026】

の基を挙げることができる。

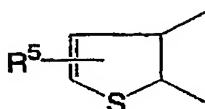
【0027】

また、A環が複素環式基を表す場合、該複素環式基は単環でもよく、又は他の環と縮合して縮合環を形成していてもよく、その好適なものとしては、例えば、下記式 v) ~ xv)

【0028】

【化6】

v)



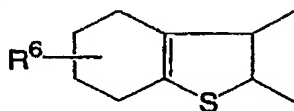
【0029】

ここで、 R^5 は水素原子、低級アルキル基、カルボキシル基又は低級アルコキシカルボニル基を表す、

【0030】

【化7】

vi)



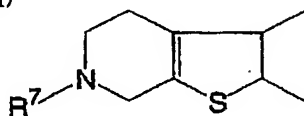
【0031】

ここで、 R^6 は水素原子又は低級アルキル基を表す、

【0032】

【化8】

vii)



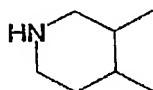
【0033】

ここで、 R^7 は水素原子、低級アルキル基、低級アルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基又はフェニル低級アルコキシカルボニル基を表す、

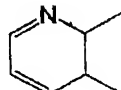
【0034】

【化9】

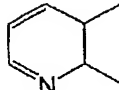
viii)



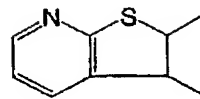
ix)



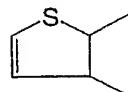
x)



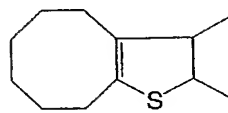
xi)



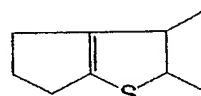
xii)



xiii)

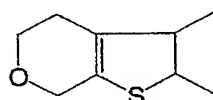


xiv)



及び

xv)



【0035】

の基を挙げることができる。これらの基のうち、A環が式 i) 又は i i) の基を表す場合が好ましく、そしてA環が式 i i) を表す場合が特に好適である。

【0036】

前記のA環の定義において、「ハロゲン化低級アルキル基」は、少なくとも1個のハロゲン原子で置換された前記のような低級アルキル基を意味し、例えば、クロロメチル、2-ブロモエチル、3-フルオロ-n-プロピル、4-ヨードイソペンチル、ジクロロメチル、1, 2-ジブロモエチル、トリフルオロメチル、2, 2, 2-トリクロロエチル基等を挙げることができ、中でも特に、クロロメチル及びトリフルオロメチル基が好適である。

【0037】

A環の定義における「低級アルコキシカルボニル基」は、前記のような低級アルコキシ基とカルボニル基が結合した基であって、例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル基等を挙げることができ、中でも特に、メトキシカルボニル及びエトキシカルボニル基が好適である。

【0038】

A環の定義における「低級アルキレンジオキシ基」としては、例えば、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、トリメチレンジオキシ基等を挙げることができ、特に、エチレンジオキシ基が好ましい。

【0039】

A環の定義における「低級アルカノイル基」は、低級アルキル基とカルボニル基が結合した基であって、例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル基等を挙げることができ、中でも、アセチル及びプロピオニル

ル基が好ましい。

【0040】

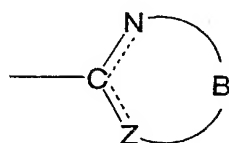
A環の定義における「フェニル低級アルコキシカルボニル基」は、フェニル基で置換された上記のような低級アルコキシカルボニル基であって、例えば、ベンジルオキシカルボニル、1-フェニルエトキシカルボニル、2-フェニルエトキシカルボニル、3-フェニル-n-プロポキシカルボニル、1-ベンジルエトキシカルボニル、1-ベンジル1-メチルエトキシカルボニル基等を挙げることができ、中でも特に、ベンジルオキシカルボニル、2-フェニルエトキシカルボニル及び3-フェニル-n-プロポキシカルボニル基が好適である。

【0041】

前記式(I)において、Arに対して定義された式

【0042】

【化10】

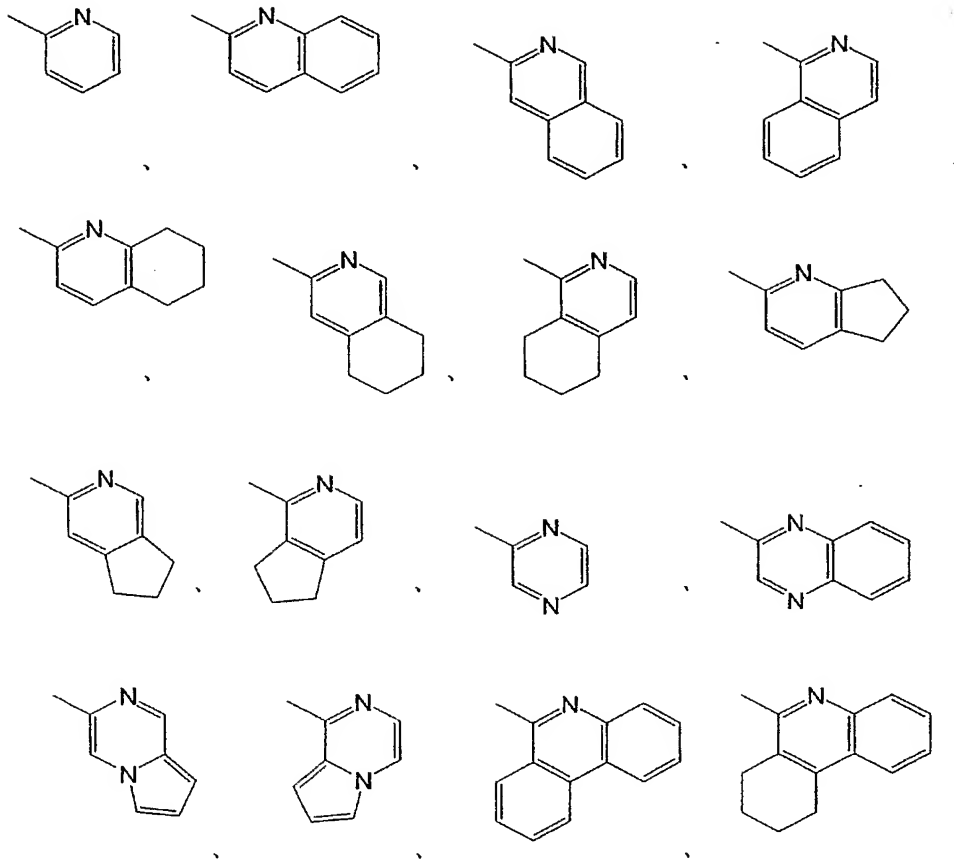


【0043】

の基は、結合手が出ている炭素原子の隣の位置に窒素原子が存在しており且つ場合によりハロゲン原子、低級アルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基又はフェニル基で置換されていてもよい単環式又は多環式の含窒素複素環式基を意味する。ここで、該含窒素複素環式基の骨格部分としては、例えば、下記式

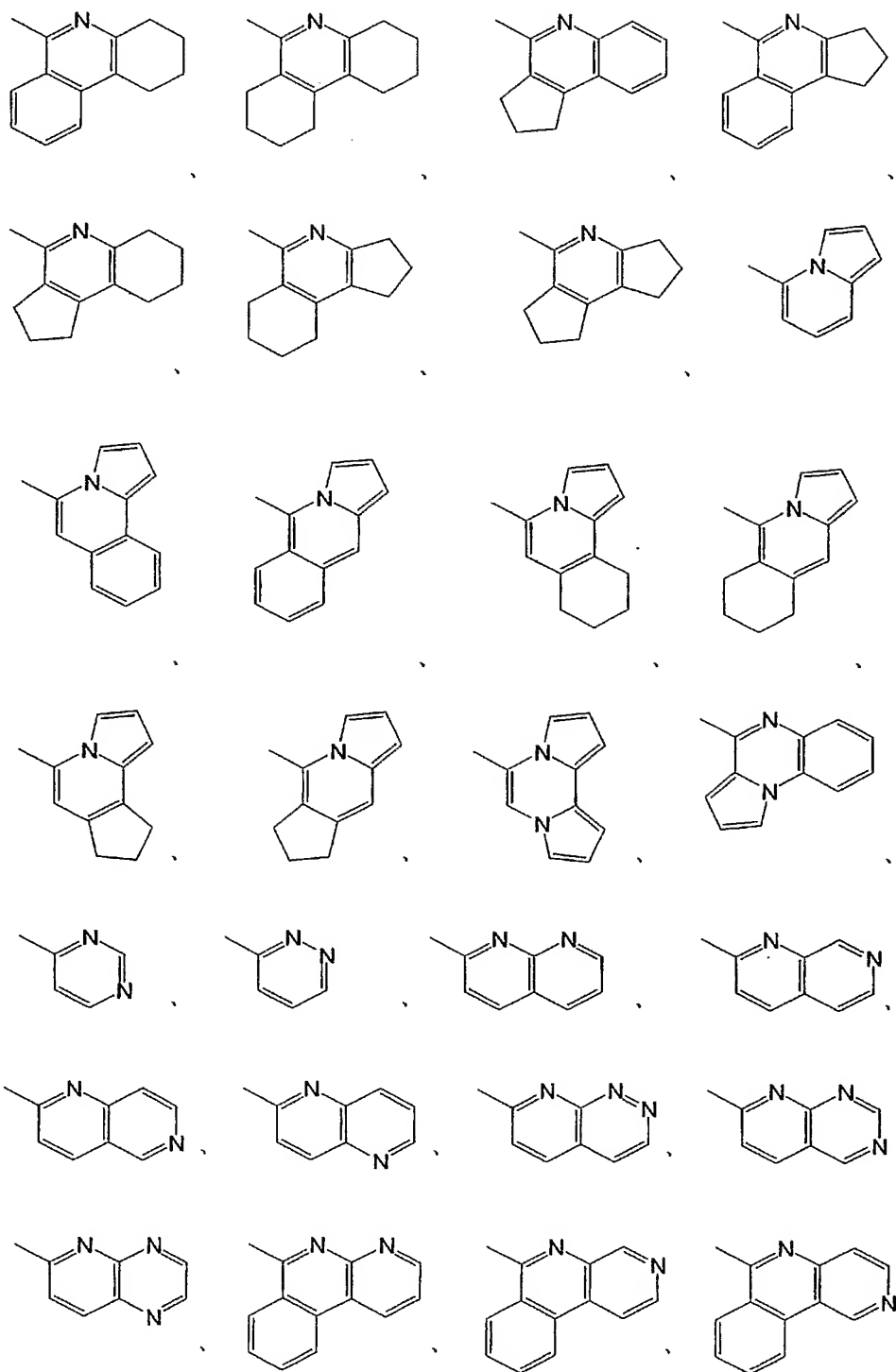
【0044】

【化 11】



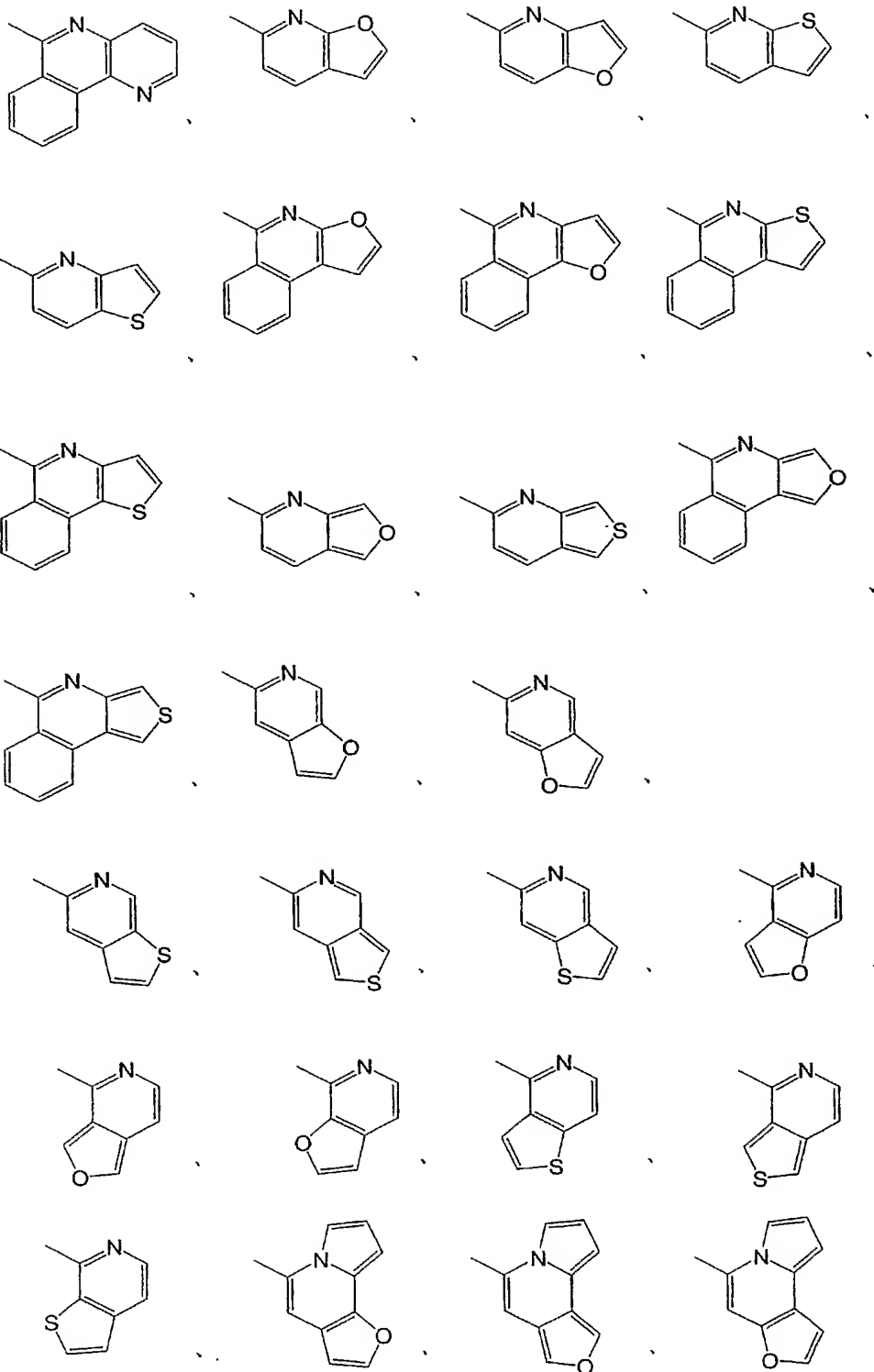
【0045】

【化 1 2】



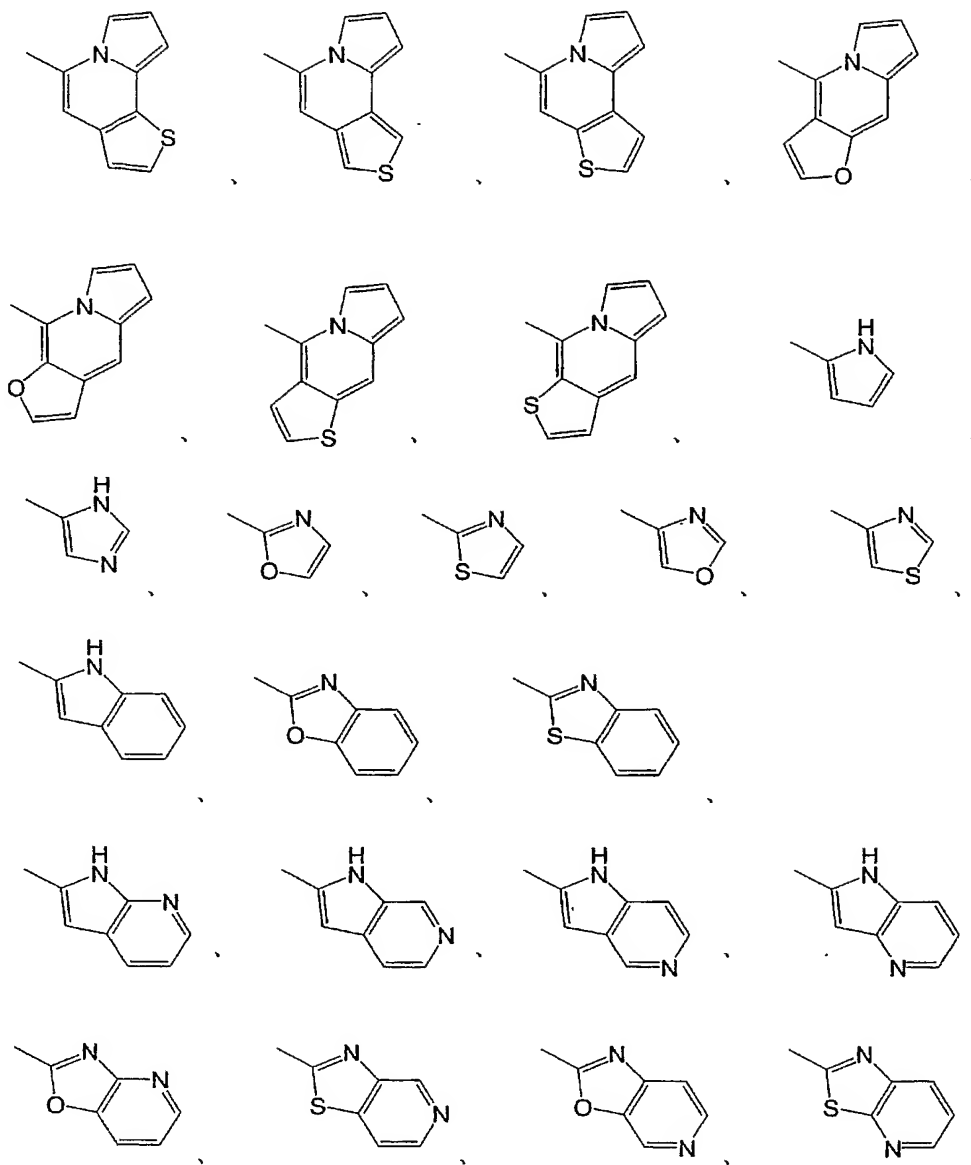
【0 0 4 6】

【化 13】



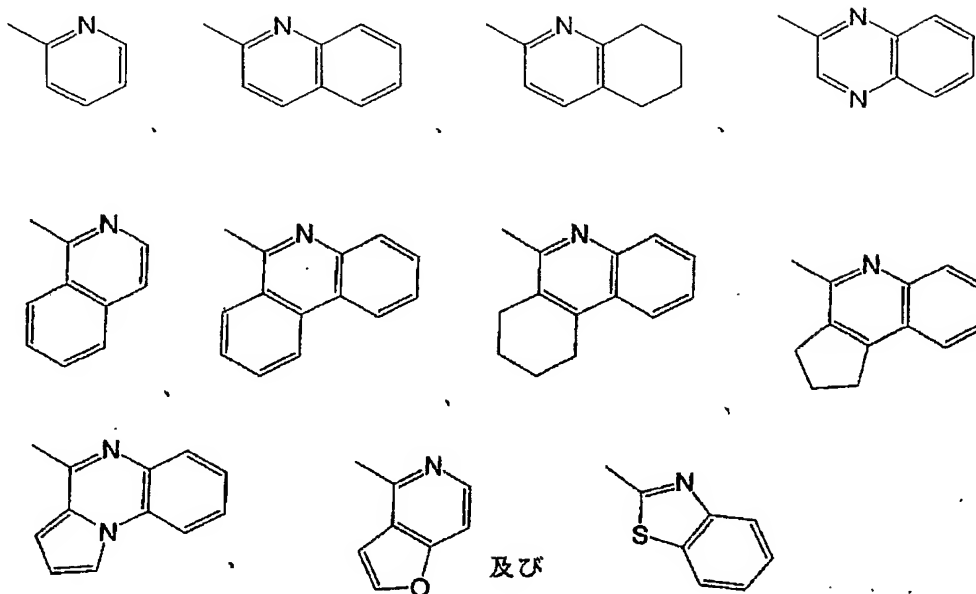
【0047】

【化14】



【0048】
で表される基等を挙げることができ、中でも特に、下記式
【0049】

【化15】



【0050】

で表される基が好適である。

【0051】

本発明において好ましい一群の化合物は、A環が前記式 i) 又は ii) の基を表す場合の式 (I) の化合物であり、中でもA環が式 ii) の基を表す場合の式 (I) の化合物がより好ましく、さらに、A環が式 ii) の基を表し且つ m が 2 を表す場合及び／又は R^2 、 R^3 及び R^4 がともに水素原子を表す場合の式 (I) の化合物が特に好適である。

【0052】

本発明において好ましい別の一群の化合物は、Xが場合により1もしくは2個の低級アルキル基又は1個の低級アルキリデン基で置換されていてもよいアミノ基を表す場合の式 (I) の化合物であり、中でも、Xが未置換のアミノ基を表す場合の式 (I) の化合物が特に好ましい。

【0053】

本発明において好ましい別の一群の化合物は、Yが存在しないか又はイオウ原子を表す場合の式 (I) の化合物であり、中でも、Yが存在しない場合の式 (I) の化合物が特に好ましい。

本発明において好ましい更に別の一群の化合物は、nが3又は4を表す場合の式 (I) の化合物である。

【0054】

本発明において好ましい更に別の一群の化合物は、Arが場合によりハロゲン原子、低級アルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基又はフェニル基で置換されていてもよいキノリル基を表す場合の式 (I) の化合物であり、中でも、Arが場合によりハロゲン原子、低級アルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基又はフェニル基で置換されていてもよいキノリン-2-イル基を表す場合の式 (I) の化合物が特に好ましい。

【0055】

本発明により提供される前記式 (I) の化合物の代表例としては、後記実施例に掲げるものの他に次のものを挙げることができる。

【0056】

3-アミノ-6-ベンジル-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-オン、

3-アミノ-6-ベンジル-8-メチル-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-オン、

3-アミノ-6-ベンゾイル-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-オン、

3-アミノ-6-メチル-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-オン、

3-アミノ-7-ベンジル-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-ピリド[3, 4-d]ピリミジン-4-オン、

3-アミノ-7-メチル-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-ピリド[3, 4-d]ピリミジン-4-オン、

3-アミノ-5-クロロ-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オン、

3-アミノ-6-クロロ-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オン、

3-アミノ-7-クロロ-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オン、

3-アミノ-8-クロロ-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オン、

3-アミノ-6-フルオロ-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オン、

3-アミノ-7-フルオロ-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オン、

3-アミノ-6-ブロモ-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オン、

3-アミノ-7-ブロモ-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オン、

3-アミノ-5-メトキシ-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オン、

3-アミノ-6-メトキシ-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オン、

3-アミノ-6-シクロヘキシル-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オン、

3-アミノ-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-7-トリフルオロメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オン、

3-アミノ-6-ベンジル-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オン、

3-アミノ-6-フェネチル-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オン、

3-アミノ-6-プロピル-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オン、

3-アミノ-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-7, 8-ジヒドロ-3H, 6H-チオピラノ[3, 2-d]ピリミジン-4-オン、

3-アミノ-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-7, 8-ジヒドロ-3H, 5H-チオピラノ[4, 3-d]ピリミジン-4-オン、

3-アミノ-6, 6-ジオキソ-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-7, 8-ジヒドロ-3H, 5H-チオピラノ[4, 3-d]ピリミジン-4-オン、

3-アミノ-6-オキソ-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-7, 8-ジヒドロ-3H, 5H-チオピラノ[4, 3-d]ピリミジン-4-オン、

3-アミノ-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-5, 8-ジヒドロ-3H, 6H-チオピラノ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン、

3-アミノ-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-7, 8-ジヒドロ-3H, 5H-ピラノ[4, 3-d]ピリミジン-4-オン、

3-アミノ-4-オキソ-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-3, 4, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロキナゾリン-6-カルボン酸、

3-アミノ-4-オキソ-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-3, 4, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロキナゾリン-6-カルボン酸エチル、

3-アミノ-4-オキソ-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-3, 4, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロキナゾリン-6-カルボニトリル、

3-アミノ-4-オキソ-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-3, 4, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロキナゾリン-7-カルボニトリル、

3, 6-ジアミノ-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オン、

3-アミノ-6-メチルアミノ-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オン、

3-アミノ-6, 6-ジメチルアミノ-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オン、

3-アミノ-6-ニトロ-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オン、

3-アミノ-6-メチル-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-5, 6-ジヒドロ-3H, 7H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-オン、

3-アミノ-6-クロロ-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-5, 6-ジヒドロ-3H, 7H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-オン、

3-アミノ-6-ヒドロキシ-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-5, 6-ジヒドロ-3H, 7H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-オン、

3-アミノ-5-メチル-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-5, 6-ジヒドロ-3H, 7H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-オン、

3-アミノ-6-メチル-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H, 9H-シクロヘプタ[d]ピリミジン-4-オン、

3-アミノ-6-フェニル-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-5, 6-ジヒドロ-3H, 7H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-オン、

3-アミノ-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-3H, 7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-オン、

3-アミノ-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-3H, 5H-ピロロ[3, 2-d]ピリミジン-4-オン、

3-アミノ-6-メチル-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)

-) ブチル] - 3 H, 5 H-ピロロ [3, 2-d] ピリミジン-4-オン、
 3-アミノ-6-エチル-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル
) ブチル] - 3 H, 5 H-ピロロ [3, 2-d] ピリミジン-4-オン、
 3-アミノ-6、7-ジメチル-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1
 -イル) ブチル] - 3 H, 5 H-ピロロ [3, 2-d] ピリミジン-4-オン、など。

【0057】

本発明の式 (I) の化合物は、また、場合により塩を形成することができ、その塩の例としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸との塩；酢酸、蔞酸、クエン酸、乳酸、酒石酸、p-トルエンスルホン酸等の有機酸との塩等が挙げられ、中でも製薬学的に許容されうる塩が好ましい。

【0058】

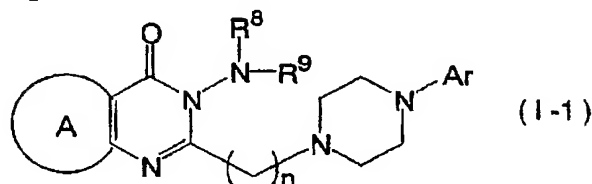
本発明によれば、前記式 (I) の化合物は、X 及び Y の種類に応じて、例えば、以下の

(a) ~ (d) に述べるいずれかの方法によって製造することができる。

方法 (a)：前記式 (I) において、X が場合により 1 もしくは 2 個の低級アルキル基又は 1 個のアルキリデン基で置換されていてもよいアミノ基を表し、Y は存在しない場合の式 (I) の化合物、すなわち、下記式

【0059】

【化16】

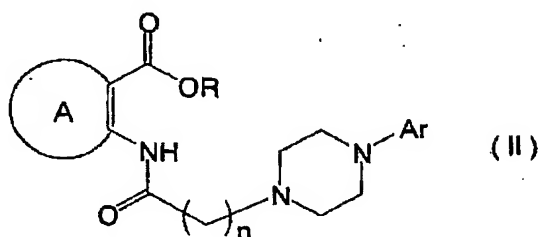


【0060】

式中、A 環、n 及び Ar は前記の意味を有し、R⁸ 及び R⁹ はそれぞれ独立に水素原子又は低級アルキル基を表すか、或いは R⁸ 及び R⁹ は一緒になって低級アルキリデン基を表す、で示される 3-アミノピリミジン誘導体は、式

【0061】

【化17】



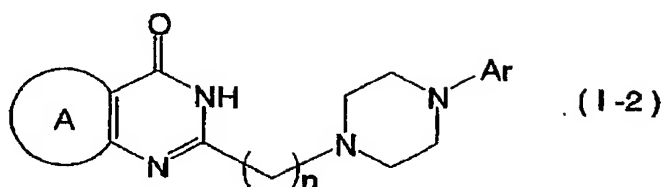
【0062】

式中、A 環、n 及び Ar は前記の意味を有し、R は低級アルキル基を表す、の化合物をヒドラジンを用いる閉環反応に付し、そして必要に応じて、得られる R⁸ 及び / 又は R⁹ が水素原子を表す場合の式 (I-1) の化合物を N-アルキル化又は N-アルキリデン化することにより製造することができる。

方法 (b)：前記式 (I) において、X が水素原子を表し、Y は存在しない場合の式 (I) の化合物、すなわち、下記式

【0063】

【化18】

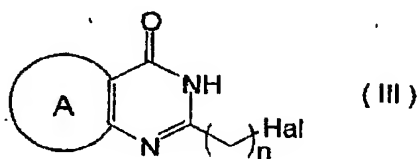


【0064】

式中、A環、n及びArは前記の意味を有する、
 で示されるピリミジン誘導体は、方法(a)によって製造することができる式(I-1)
 の化合物を亜硝酸ナトリウムで処理するか、或いは式

【0065】

【化19】

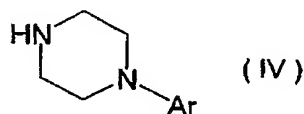


【0066】

式中、A環及びnは前記の意味を有し、Halはハロゲン原子を表す、
 の化合物を式

【0067】

【化20】



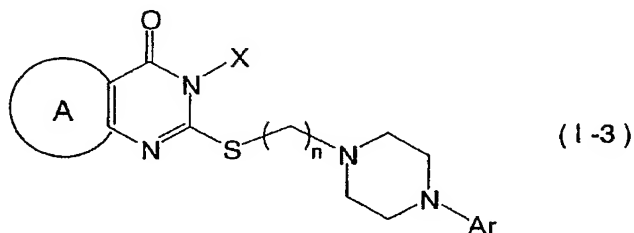
【0068】

式中、Arは前記の意味を有する、
 の化合物と反応させることにより製造することができる。

方法(c): 前記式(I)において、Yがイオウ原子を表す場合の式(I)の化合物、す
 なわち、下記式

【0069】

【化21】

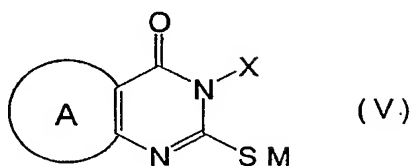


【0070】

式中、A環、X、n及びArは前記の意味を有する、
 で示されるピリミジン誘導体は、式

【0071】

【化 2 2】

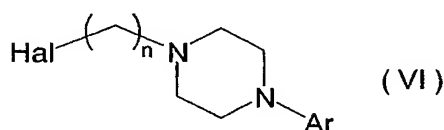


【0072】

式中、A環及びXは前記の意味を有し、Mはアルカリ金属又はアルカリ土類金属を表し、SMはイオン原子が当該金属塩となっていることを表す、
の化合物を式

【0073】

【化 2 3】



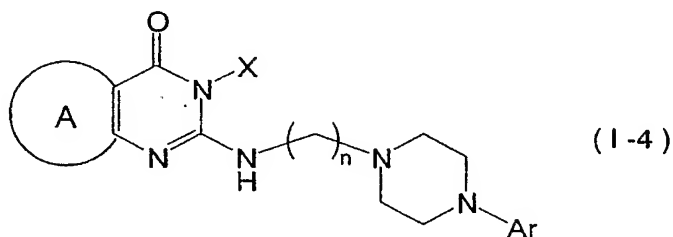
【0074】

式中、n、Ar及びHalは前記の意味を有する、
の化合物と反応させることにより製造することができる。

方法(d): 前記式(I)において、Yが窒素原子を表す場合の式(I)の化合物、すな
わち、下記式

【0075】

【化 2 4】

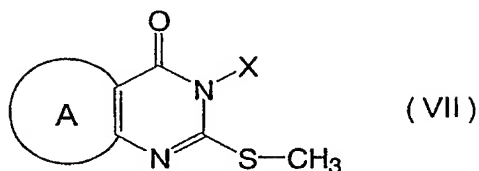


【0076】

式中、A環、X、n及びArは前記の意味を有する、
で示されるピリミジン誘導体は、式

【0077】

【化 2 5】

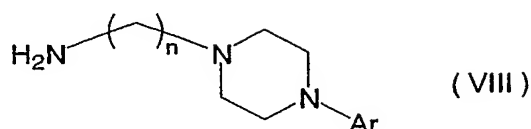


【0078】

式中、A環及びXは前記の意味を有する、
の化合物を式

【0079】

【化 26】



【0080】

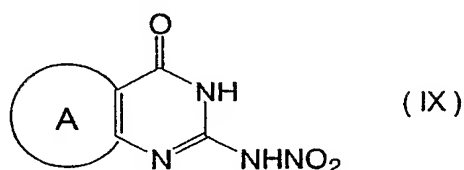
式中、 n 及び Ar は前記の意味を有する、
の化合物と反応させることにより製造することができる。

【0081】

また、 X が水素原子を表す場合の上記式 (I-4) の化合物は、式

【0082】

【化 27】



【0083】

式中、 A は前記の意味を有する、
の化合物を上記式 (VII) の化合物と反応させることによっても製造することができる。

【0084】

前記方法 (a) における閉環反応は、一般に、不活性有機溶媒中、例えば、 N 、 N -ジメチルホルムアミド、 N 、 N -ジメチルアセトアミド等のアミド類；メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類；テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類等の中で、 0°C 乃至反応混合物の還流温度、好ましくは室温乃至反応混合物の還流温度の範囲内の温度で行うことができる。

【0085】

式 (II) の化合物に対するヒドラジンの使用割合は特に制限されるものではないが、一般には、式 (II) の化合物 1 モルあたり、ヒドラジンを少なくとも 1 モル、好ましくは 1.2 ~ 10 モル、さらに好ましくは 1.3 ~ 5 モルの範囲内で用いることが好ましい。

【0086】

また、生成する式 (I-1) の化合物の N -アルキル化反応は、ハロゲン化アルキル等を用いた求核置換反応、アルデヒド類等を用いた還元的アルキル化反応等により、また、 N -アルキリデン化反応は、アルデヒド類等を用いた脱水反応等により行うことができる。それらの反応は、一般に、不活性有機溶媒中、例えば、 N 、 N -ジメチルホルムアミド、 N 、 N -ジメチルアセトアミド等のアミド類；メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類；テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類等の中で、 0°C 乃至反応混合物の還流温度、好ましくは室温乃至反応混合物の還流温度の範囲内の温度で行うことができる。

【0087】

生成する式 (I-1) の化合物の N -アルキル化又は N -アルキリデン化に用いられるハロゲン化アルキルやアルデヒド類等のアルキル化剤の使用割合は特に制限されるものではないが、一般には、 R^8 及び R^9 がともに水素原子を表す場合の式 (I-1) の化合物を、 R^8 もしくは R^9 のどちらか一方が水素原子を表し且つ他方が低級アルキル基を表す場合の式 (I-1) の化合物に導く場合、 R^8 及び R^9 がともに水素原子を表す場合の式

(I-1) の化合物に対して、N-アルキリデン化を行う場合、或いは R^8 もしくは R^9 のどちらか一方が水素原子を表し且つ他方が低級アルキル基を表す場合の式(I-1)の化合物を、 R^8 及び R^9 が同一もしくはそれぞれ異なる低級アルキル基を表す場合の式(I-1)の化合物に導く場合は、式(I-1)の化合物1モルあたり少なくとも1モル、好ましくは1.2~10モル、さらに好ましくは1.3~5モルの範囲内で用いることができる。また、 R^8 及び R^9 がともに水素原子を表す場合の式(I-1)の化合物を、 R^8 及び R^9 がともに同一の低級アルキル基を表す場合の式(I-1)の化合物に導く場合は、式(I-1)の化合物1モルあたり少なくとも2モル、好ましくは2.2~10モル、さらに好ましくは3~5モルの範囲内で用いることができる。

【0088】

前記方法(b)における式(I-1)の化合物の亜硝酸ナトリウムによる処理は、一般に、酢酸及び水の混合溶媒中にて、0℃乃至反応混合物の還流温度、好ましくは室温乃至反応混合物の還流温度の範囲内の温度で行うことができる。

【0089】

式(I-1)の化合物に対する亜硝酸ナトリウムの使用割合は特に制限されるものではないが、一般には、式(I-1)の化合物1モルあたり、亜硝酸ナトリウムを少なくとも1モル、好ましくは1.5~10モル、さらに好ましくは2~5モルの範囲内で用いることができる。

【0090】

また、前記方法(b)における式(III)の化合物と式(IV)の化合物との反応は、一般に、不活性有機溶媒中、例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等のアミド類；メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類；テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類；アセトン、ジエチルケトン等のケトン類；ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類等の中で、必要に応じて、水素化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、カリウムブトキシド、炭酸カリウム、水酸化カリウム等のアルカリ類、又はトリエチルアミン、2,6-ジ-tert-ブチル-4-メチルピリジン等の有機塩基類の存在下に、-20℃乃至反応混合物の還流温度、好ましくは0℃乃至60℃の範囲内の温度で行うことができる。

【0091】

式(III)の化合物に対する式(IV)の化合物の使用割合は特に制限されるものではないが、一般には、式(III)の化合物1モルあたり、式(IV)の化合物を少なくとも1モル、好ましくは1.05~4モル、更に好ましくは1.2~2モルの範囲内で用いることができる。

【0092】

前記方法(c)における式(V)の化合物と式(VI)の化合物との反応は、一般に、不活性有機溶媒中、例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等のアミド類；メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類；テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類；ピリジン等の有機塩基類等の中で、必要に応じて、水素化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、カリウムブトキシド、炭酸カリウム、水酸化カリウム等のアルカリ類、又はトリエチルアミン、2,6-ジ-tert-ブチル-4-メチルピリジン等の有機塩基類の存在下に、-20℃乃至反応混合物の還流温度、好ましくは0℃乃至60℃の範囲内の温度で行うことができる。

【0093】

式(V)の化合物に対する式(VI)の化合物の使用割合は特に制限されるものではないが、一般には、式(V)の化合物1モルあたり、式(VI)の化合物を少なくとも1モル、好ましくは1.1~5モル、さらに好ましくは1.2~2モルの範囲内で用いることができる。また、上記アルカリ類又は有機塩基類は、式(V)の化合物1モルあたり1.2~10モルの範囲内で用いるのが適当である。

【0094】

さらに、前記方法(d)における式(VII)の化合物又は式(IX)の化合物と式(

V I I I) の化合物との反応は、一般に、ピリジン中にて、反応混合物の還流温度に加熱、還流することにより行うことができる。

【0095】

式(V I I)の化合物又は式(I X)の化合物に対する式(V I I I)の化合物の使用割合は特に制限されるものではないが、一般には、式(V I I)の化合物又は式(I X)の化合物1モルあたり、式(V I I I)の化合物を少なくとも1モル、好ましくは1.1~5モル、さらに好ましくは1.2~2モルの範囲内で用いることができる。

【0096】

かくして、本発明が目的とする前記式(I-1)、(I-2)、(I-3)又は(I-4)の化合物、すなわち、式(I)の化合物が生成する。

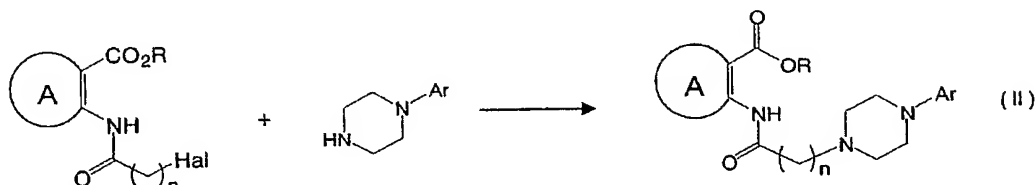
【0097】

前記方法(a)において、出発原料として使用される前記式(I I)の化合物は、既知の合成方法に準じて、例えば、下記反応式1に示すルートに従って容易に合成することができる。なお、反応式1における反応条件等の詳細については、後記実施例4-1のステップ4-1-Cを参照されたい。

反応式1:

【0098】

【化28】



【0099】

上記各式中、A環、R、n、Hal及びArは前記の意味を有する。

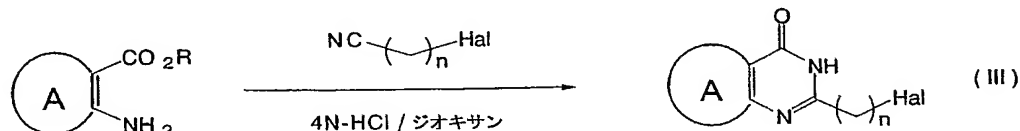
【0100】

また、前記方法(b)において、出発原料として使用される前記式(I I I)の化合物も、既知の合成方法に準じて、例えば、下記反応式2に示すルートに従って合成することができる。なお、反応式2における反応条件等の詳細については、後記実施例3-1のステップ3-1-Aを参照されたい。

反応式2:

【0101】

【化29】



【0102】

上記各式中、A環、R、n及びHalは前記の意味を有する。

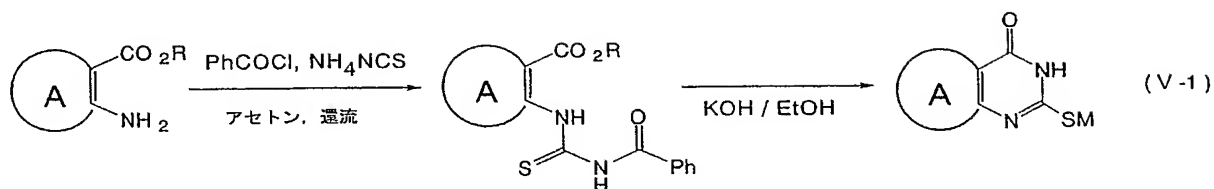
【0103】

前記方法(c)において、出発原料として使用される前記式(V)の化合物は、Xの種類に応じてそれぞれ既知の合成方法に準じて、例えば、参考文献: J. Med. Chem., 40, 574-585 (1997)に記載の方法に準じて、下記反応式3又は4に示すルートに従って合成することができる。

反応式3 (Xが水素原子を表す場合):

【0104】

【化30】



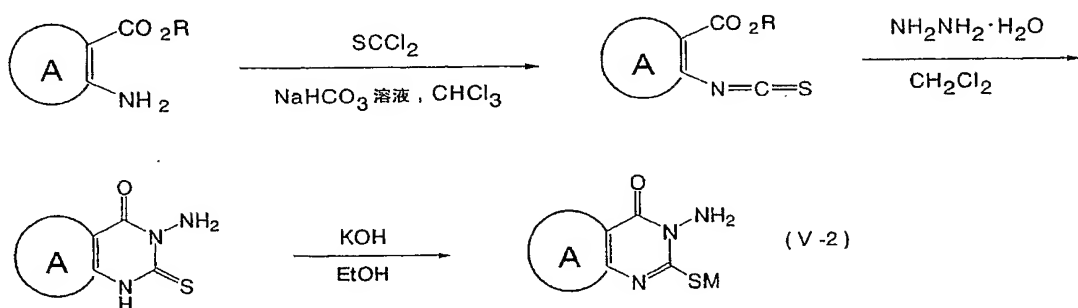
【0105】

上記各式中、A環、R及びMは前記の意味を有する。

反応式4 (Xがアミノ基を表す場合) :

【0106】

【化31】



【0107】

上記各式中、A環、R及びMは前記の意味を有する。

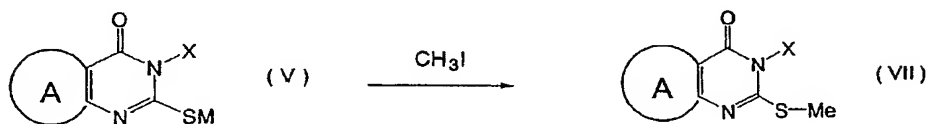
【0108】

前記方法(d)において、出発原料として使用される前記式(VII)の化合物は、下記反応式5に示すルートに従い、前記式(V)の化合物をメチル化することにより合成することができる。なお、反応式における反応条件等の詳細については、後記実施例6-1のステップ6-1-Aを参照されたい。

反応式5:

【0109】

【化32】



【0110】

上記各式中、A環、X及びMは前記の意味を有する。

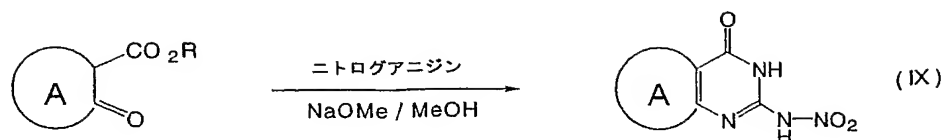
【0111】

また、上記反応(d)において、出発原料として使用される上記式(IX)の化合物は、既知の合成方法、例えば、下記反応式6に示すルートに従って合成することができる。なお、反応式における反応条件等の詳細については、後記実施例5-1のステップ5-1-Aを参照されたい。

反応式6:

【0112】

【化 3 3】



【0113】

上記各式中、A環は前記の意味を有する。

【0114】

以上に述べた方法に従い製造される本発明の式(I)の化合物は、それ自体既知の手段、例えば、再結晶、カラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー等の方法により、反応混合物から単離、精製することができる。

【発明の効果】

【0115】

本発明の式(I)で示されるピリミジン誘導体又はその製薬学的に許容されうる塩は、5-HT_{1A} 作動作用及び5-HT₃ 拮抗作用を有しており、ヒト、その他の哺乳動物において5-HT_{1A} 及び／又は5-HT₃ 受容体が関与する疾患、例えば、IBS、不安、腹圧性尿失禁、切迫性尿失禁、うつ病、前立腺癌、総合失調症、頻尿、精神分裂病、過活動性膀胱症候群、精神病、下部尿路症、老人性痴呆症、前立腺肥大症に伴う排尿障害、アルツハイマー病、間質性膀胱炎、嗜癮／禁断症状、慢性前立腺炎、認知障害、急性脳卒中から生じる虚血、ハンチントン病、一過性脳虚血発作、パーキンソン病、頭部又は脊髄の外傷、筋萎縮性側索硬化症、胎仔低酸素症、AIDS痴呆症、非潰瘍性消化不良、網膜疾患などの慢性神経変性疾患、逆流性食道炎、アルコール又はコカインに対する嗜癮、刺激反応性腸症候群、錐体外路障害、無呼吸又は無呼吸症、パニック症候群、振戦、短期記憶障害、悪心又は嘔吐、アルコール中毒症、癲癇、ニコチン依存症、睡眠障害、薬物嗜癮、疼痛、摂食障害、性的機能不全、外傷性ストレス症、肥満、幼少期自閉症、せき、神経の圧迫による症候群、筋膜症候群、ニューロパシー、テンドミオシス(tendomyosis)、疼痛性ジストロフィー、テンディノシス(tendinosis)、興奮症状(agitation)、挿入テンドバシー(tendopathy)、攻撃性(hostility)、滑液包疾患、強迫性障害、関節周囲症(periarthropathy)、知能促進(cognition enhancement)、筋肉内の過負荷症候群、性的機能不全、月経前緊張症候群、自律神経失調症、本態性高血圧症、心身症、痙攣、消化性潰瘍、躁病、胃炎、片頭痛、半月損傷、慢性多発性関節炎、関節症外傷、傍腫瘍性症状、局所離断性骨軟骨炎、腫瘍誘導性炎症性疾患、骨壊死、白濁性滲出、関節軟骨腫症、膠原病、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、感染後関節炎、成人呼吸困難症候群(ARDS)、血清反応陰性脊椎関節炎、気管支炎、脈管炎、じん肺、サルコイドーシス関節症、喉頭痙攣、肺脈管炎、肺肉芽腫、外因性アレルギー性肺炎、慢性疲労症候群、緑内障等の治療、処置等のために有効である。

【0116】

本発明の式(I)の化合物がもつ5-HT_{1A} 作動作用及び5-HT₃ 拮抗作用は、以下に述べる実験によって示すことができる。

(1) ヒト5-HT_{1A} 受容体に対する化合物の親和性の測定(インビトロ):

ヒト5-HT_{1A} 受容体を発現させたCHO細胞膜標本(パッカードバイオサイエンス社(Packard Bioscience)より購入)0.25mL(約50ユニット)を24.75mLのインキュベーションバッファーA液(50mmol/LのTris-塩酸、10mmol/Lの硫酸マグネシウム、0.5mmol/LのEDTA及び0.1%アスコルビン酸の混合物の水溶液を、1N-水酸化ナトリウム水溶液を用いて27℃においてpH7.4に調整したもの)に加え、膜標本懸濁液A液とした。また、各被検化合物を270μmol/LのDMSO溶液とした後、インキュベーションバッファーA液を用いて所定の濃度まで希釈し、化合物溶液とした。

【0117】

ポリプロピレン製チューブに、 $[^3\text{H}]$ 8-OH-DPAT (8-ハイドロキシ-2-(ジ-N-プロピルアミノ) テトラリン; 第一化学薬品株式会社より購入) のインキュベーションバッファーA溶液 $20\mu\text{L}$ (ただし、反応混合物中の $[^3\text{H}]$ 8-OH-DPAT の濃度が 0.25nmol/L となるように、 $[^3\text{H}]$ 8-OH-DPAT の濃度を調整) 及び $20\mu\text{L}$ の化合物溶液を入れ、さらに膜標本懸濁液A液 $500\mu\text{L}$ を加えて、 27°C で60分間インキュベーションした。Brandel cell harvesterを用いて、インキュベーションバッファーA液に0.3%濃度となるようにポリエチレンイミンを加えた溶液に前もって浸しておいたGF/Cフィルターで急速にフィルトレーションすることにより反応を停止させた後、 4°C に冷却した 50mmol/L のTris-塩酸約 5mL を用いてフィルターを洗浄し、再度、同様の操作によりフィルターを洗浄した。

【0118】

フィルターに残存する放射活性を液体シンチレーションカウンター (Aloka社製、LSC-5100) で測定した。 0.25nmol/L の濃度における $[^3\text{H}]$ 8-OH-DPAT の5-HT_{1A} 受容体への結合に対する各被検化合物の抑制率(%)、すなわち、5-HT_{1A} 受容体に対する各被検化合物の親和性は下記の式により算出することができる。なお、非特異結合の割合は $10\mu\text{mol/L}$ の濃度の8-OH-DPATを用いた場合の放射活性を測定することにより算出し、それをもって各被検化合物の測定値を修正した。

【0119】

【数1】

$$\left[1 - \frac{\text{各被検化合物を用いた場合の放射活性}}{\text{対照実験における放射活性}} \times 100 \right]$$

【0120】

(2) ヒト5-HT₃ 受容体に対する化合物の親和性の測定 (インビトロ) :

ヒト5-HT₃ 受容体を発現させたHEK-293細胞膜標本 (バイオリンクス株式会社より購入) 0.05mL (約50マイクロアッセイ) を 24.95mL のインキュベーションバッファーB液 (50mmol/L のTris-塩酸、 5mmol/L の塩化マグネシウム及び 1mmol/L のEDTAの混合物の水溶液を 1N -水酸化ナトリウム水溶液を用いて 25°C において $\text{pH} 7.5$ に調整したもの) に加えてホモジナイズし、膜標本懸濁液B液とした。また、各被検化合物を $270\mu\text{mol/L}$ のDMSO溶液とした後、インキュベーションバッファーB液を用いて所定の濃度まで希釈し、化合物溶液とした。

【0121】

ポリプロピレン製チューブに、 $[^3\text{H}]$ BRL-43694 (第一化学薬品株式会社より購入) のインキュベーションバッファーB溶液 $20\mu\text{L}$ (ただし、反応混合物中の $[^3\text{H}]$ BRL-43694 の濃度が 0.5nmol/L となるように、 $[^3\text{H}]$ BRL-43694 の濃度をあらかじめ調整する。) 及び $20\mu\text{L}$ の化合物溶液を入れ、さらに膜標本懸濁液B液 $500\mu\text{L}$ を加えて、 25°C で60分間インキュベーションした。Brandel cell harvesterを用いて、インキュベーションバッファーB液に0.5%濃度となるようにポリエチレンイミンを加えた溶液に前もって浸しておいたGF/Bフィルターで急速にフィルトレーションすることにより反応を停止させた後、 4°C に冷却した 50mmol/L のTris-塩酸約 5mL を用いてフィルターを洗浄し、再度、同様の操作によりフィルターを洗浄した。

【0122】

フィルターに残存する放射活性を液体シンチレーションカウンター (Aloka社製、LSC-5100) で測定した。 0.5nmol/L の濃度における $[^3\text{H}]$ BRL-4

3694の5-HT₃受容体への結合に対する各被検化合物の抑制率(%)、すなわち、5-HT₃受容体に対する各被検化合物の親和性は下記式により算出することができる。なお、非特異結合の割合は10 μmol/Lの濃度のトロピセトロン(tropisetron: ICS205-930)を用いた場合の放射活性を測定することにより算出し、それをもって各被検化合物の測定値を修正した。

【0123】

【数2】

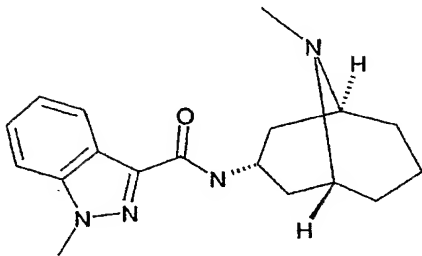
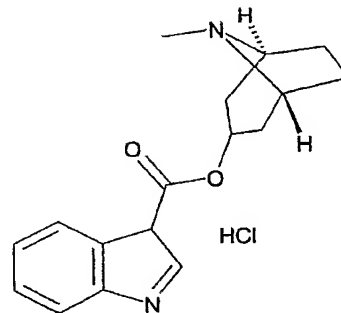
$$\left[1 - \frac{\text{各被検化合物を用いた場合の放射活性}}{\text{対照実験における放射活性}} \times 100 \right]$$

【0124】

5-HT_{1A}受容体及び5-HT₃受容体に対する、100 nmol/Lの濃度における各被検化合物の親和性を下記表Aに示す。なお、5-HT₃受容体に対する化合物の親和性の測定に用いたBRL-43694及びtropisetron(ICS205-930)は以下の構造式で示される。

【0125】

【化34】

BRL-43694tropisetron

【0126】

【表1】

表A

化合物	ラベル化合物の各受容体への結合に対する抑制率 (%)	
	5-HT _{1A}	5-HT ₃
実施例 1-1	94.5	94.0
実施例 1-4	96.6	93.2
実施例 1-5	85.0	82.6
実施例 1-14	99.8	95.9
実施例 1-24	95.7	79.6
実施例 1-31	97.9	92.4
実施例 1-33	94.0	94.2
実施例 1-59	100.3	50.0
実施例 2-1	60.8	52.6
実施例 2-12	41.9	34.6
実施例 2-14	57.7	51.9
実施例 2-20	81.6	52.8
実施例 3-1	77.0	96.9
実施例 3-16	92.5	74.3
実施例 4-1	100.7	81.2
実施例 4-3	98.2	83.6
実施例 4-4	98.7	78.6
実施例 4-18	98.0	50.9
実施例 4-20	94.3	87.8
実施例 4-22	58.2	93.9
実施例 4-23	97.0	79.3
実施例 4-25	99.4	43.3
実施例 4-28	97.6	45.1
実施例 4-35	98.0	96.9
実施例 4-36	90.4	87.7
実施例 4-42	95.8	58.5
実施例 4-56	96.9	50.2
実施例 4-60	96.9	91.5
実施例 4-61	96.8	88.7
実施例 4-70	96.1	92.5
実施例 5-1	74.0	94.8
実施例 5-3	76.0	74.5
実施例 5-8	54.5	85.5
実施例 6-2	92.4	39.3

【0127】

(3) ラットに対する 5-HT_{1A} 受容体作動作用の測定 (インビボ) :

7 週齢の SD 系雄性ラットを 1 群あたり 4~5 匹に分けた。これを実験環境に 2 度馴化させ、2 度目の馴化の 1 週間後に透明なプラスチックケースに入れ、被検化合物 10 mg/kg (1 N-塩酸に溶解した後、適量の生理食塩液にて希釈したもの) を腹腔内投与した。化合物の投与直前並びに投与後 5、10、20 及び 30 分後に、lower lip retraction (LLR) 及び flat body posture (FBP) についての行動観察を行い、これを 4 段階 (0:無反応、1:微反応、2:中程度反応、3:最大反応) で評価した。そして、各測定ポイントにおける各群の評価の最大値を求め

た。その結果を下記表Bに示す。

【0128】

【表2】

表B

化合物	ラットに対する5-HT _{1A} 受容体作用	
	LLR	FBP
実施例4-1	1.5	1.8
実施例4-3	1.8	1.8
実施例4-4	2.8	2.6
実施例4-18	2.2	2.8
実施例4-25	0.8	1.0

【0129】

(4) ラットに対する5-HT₃受容体拮抗作用の測定(インビボ)：

270～410gのSD系雄性ラットの腹腔内にウレタン1.25g/kg(蒸留水に溶解したもの)を投与して麻酔した後、左頸動脈に血圧測定及び心拍数測定用、右頸静脈に化合物投与用のカテーテルをそれぞれ挿入した。血圧及び心拍数が安定した後、5-ヒドロキシトリプタミン クレアチニン サルフェート(以下、セロトニンという。)300μg/kgを静脈内に急速に投与し、一過性に発現する徐脈反応(BC1)を観察した。次に、セロトニン投与後に再び血圧及び心拍数が安定したところで、被検化合物を静脈内に投与し、投与10分後に再びセロトニン300μg/kgを急速静脈内投与した際に発現する一過性の徐脈(BC2)を観察した。各被検化合物の徐脈発現抑制率、すなわち、BJ反射抑制率は下記の式により算出することができる。

【0130】

【数3】

$$\left(\frac{BC1 - BC2}{BC1} \times 100 \right)$$

【0131】

各被検化合物の徐脈発現抑制率を下記表Cに示す。

【0132】

【表3】

表C

化合物	投与量 (mg/kg)	徐脈抑制率 (%)
実施例4-1	0.1	70.4
実施例4-3	1.0	90.1
実施例4-4	0.1	68.7
実施例4-18	0.1	35.6
実施例4-25	0.1	49.1

【0133】

(5) ラットの拘束ストレス下における排便亢進の測定：

6週令のSD系雄性ラットを各群6～8匹に分け、これを実験前日より5連ケージにて個別飼育し、環境に馴化させた。餌および飲料水は実験当日の朝まで自由摂取させた。実験当日、被験化合物溶液(被検化合物を1N-塩酸に溶解した後、適量の生理食塩液にて希釈したもの)をラットの腹腔内に投与し、その5分後に、軽いエーテル麻酔下にて、前

肢を含む上半身をガムテープで固定化することにより拘束ストレスを負荷させた。拘束ストレス負荷は1時間行い、その間に排泄された糞の数を測定した。

【0134】

下記表Dに、ストレス排便に対するタンドスピロン (tandospirone) 及びアロセトロン (aloseptron) の作用を示す。また、下記表Eに、ストレス排便に対する実施例4-1の化合物の作用を、タンドスピロン及びアロセトロンと比較して示す。なお、生理食塩液を投与して拘束ストレスを負荷しない動物群をNormal群、生理食塩液を投与して拘束ストレスも負荷する動物群をControl群とした。

【0135】

【表4】

表D: ストレス排便に対する タンドスピロン及び アロセトロンの作用

群	Control	タンドスピロン			アロセトロン		
		1mg/kg	3mg/kg	10mg/kg	0.3mg/kg	1mg/kg	3mg/kg
1	6	4	3	3	4	4	3
2	5	5	4	4	6	4	3
3	7	7	4	5	5	4	5
4	6	6	5	4	5	5	4
5	6	4	3	3	6	4	3
6	7	8	4	4	5	3	4
平均	6.2	5.7	3.8	3.8	5.2	4.0	3.7
標準偏差	0.8	1.6	0.8	0.8	0.8	0.6	0.8

【0136】

【表5】

表E: ストレス排便に対する実施例4-1の化合物の作用

(タンドスピロン及びアロセトロンとの比較)

群	Normal	Control	実施例4-1の化合物			Tandospirone (3mg/kg)	Alosetron (3mg/kg)
			0.3mg/kg	1mg/kg	3mg/kg		
1	1	6	5	4	1	6	5
2	0	7	4	3	3	4	3
3	2	6	8	4	3	6	4
4	1	7	4	4	2	4	4
5	1	5	4	5	2	3	3
6	2	8	7	4	0	4	4
7	1	5	5	6	4	1	3
平均	1.1	6.3	5.3	4.3	2.1	4.0	3.7
標準偏差	0.7	1.1	1.6	1.0	1.3	1.7	0.8

【0137】

かくして、本発明の式(I)で表されるピリミジン誘導体又はその製薬学的に許容される塩は、5-HT_{1A}作動作用を有する5-HT₃拮抗剤として、ヒト、その他の哺乳動物の治療、処置等のため、経口投与又は非経口投与(例えば、筋注、静注、直腸投与、経皮投与など)することができる。

【0138】

本発明の化合物は、薬剤として用いる場合、その用途に応じて、無毒性の添加剤と共に、固体形態(例えば、錠剤、硬カプセル剤、軟カプセル剤、顆粒剤、散剤、細粒剤、丸剤、トローチ錠など)、半固体形態(例えば、坐剤、軟膏など)又は液体形態(例えば、注射剤、乳剤、懸濁液、ローション、スプレーなど)のいずれかの製剤形態に調製して用い

ることができる。しかして、上記製剤に使用しうる無毒性の添加剤としては、例えば、でん粉、ゼラチン、ブドウ糖、乳糖、果糖、マルトース、炭酸マグネシウム、タルク、ステアリン酸マグネシウム、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース又はその塩、アラビアゴム、ポリエチレングリコール、p-ヒドロキシ安息香酸アルキルエステル、シロップ、エタノール、プロピレングリコール、ワセリン、カーボワックス、グリセリン、塩化ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、リン酸ナトリウム、クエン酸等が挙げられる。該薬剤はまた、治療学的に有用な他の薬剤を含有することもできる。

【0139】

該薬剤中における本発明の化合物の含有量は、その剤形に応じて異なるが、一般に、固体及び半固体形態の場合には0.1～50重量%の濃度で、そして液体形態の場合には0.05～10重量%の濃度で含有することが望ましい。

【0140】

本発明の化合物の投与量は、対象とするヒトをはじめとする温血動物の種類、投与経路、症状の軽重、医師の診断等により広範に変えることができるが、一般には、1日当たり0.01～5mg/kg、好適には0.02～2mg/kgの範囲内とすることができる。しかし、上記の如く患者の症状の軽重、医師の診断等に応じて、上記範囲の下限よりも少ない量又は上限よりも多い量を投与することはもちろん可能である。上記投与量は1日1回又は数回に分けて投与することができる。

【実施例】

【0141】

以下、実施例及び製剤例により本発明をさらに具体的に説明する。

実施例1：前記式(I)において、Xがアミノ基を表し、Yがイオウ原子を表す場合の化合物の合成

実施例1-1

ステップ1-1-A：無水ピペラジン4.31gをエチレングリコール30mlに溶解し、2-クロロキノリン818mgを加え、140℃で2時間攪拌した。冷後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムにより抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝2：1）で精製し、2-ピペラジン-1-イルキノリン1.09g（100%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 7.89 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.70 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.59 (dd, J=1.5 Hz, 8.0 Hz, 1H), 7.53 (ddd, J=1.5 Hz, 7.0 Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.26～7.22 (m, 1H), 6.97 (d, J=9.2 Hz, 1H), 3.70 (t, J=5.0 Hz, 4H), 3.01 (t, J=5.0 Hz, 4H)

Mass, m/e: 213 (M⁺), 145 (base)

ステップ1-1-B：上記ステップ1-1-Aで調製した2-ピペラジン-1-イルキノリン853mgをアセトン5mlに溶解し、水酸化ナトリウム160mgを溶解した水溶液5mlを加え、さらに、1-ブロモ-3-クロロプロパン0.5mlを滴下し、室温で一晩攪拌した。これに、ジエチルエーテルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝50：1）で精製し、2-[4-(3-クロロプロピル)ピペラジン-1-イル]キノリン1.10g（95%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 7.89 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.70 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.59 (dd, J=1.4 Hz, 8.0 Hz, 1H), 7.53 (ddd, J=1.5 Hz, 7.1 Hz, 8.5 Hz, 1H), 7.22 (ddd, J=1.1 Hz, 6.9 Hz, 8.0 Hz, 1H), 6.98 (d, J=9.2 Hz, 1H), 3.75 (t, J=5.1 Hz, 4H), 3.61 (t, J=6.5 Hz, 2H), 2.63～2.43 (m, 6H), 2.04～1.97 (m, 2H)

Mass, m/e: 289 (M^+), 157 (base)

ステップ 1-1-C: エチル 2-アミノ-4, 5-ジメチルチオフェン-3-カルボキシレートより調製したポタシウム 3-アミノ-5, 6-ジメチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロチエノ [2, 3-d] ピリミジン-2-チオレート 80 mg と、上記ステップ 1-1-B で調製した 2-[4-(3-クロロプロピル) ピペラジン-1-イル] キノリン 104 mg 及びエタノール 5 ml の混合物を 4.5 時間加熱還流した。冷後、クロロホルムを加え、飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール = 100:1) で精製し、3-アミノ-5, 6-ジメチル-2-[3-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル) プロピルチオ]-3H-チエノ [2, 3-d] ピリミジン-4-オン 72 mg (50%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.89 (d, $J=8.7\text{ Hz}$, 1H), 7.70 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 1H), 7.59 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 7.54~7.52 (m, 1H), 7.23~7.20 (m, 1H), 6.99 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 4.77 (s, 2H), 3.79 (t, $J=5.1\text{ Hz}$, 4H), 3.19 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H), 2.62 (t, $J=5.1\text{ Hz}$, 4H), 2.56 (t, $J=7.0\text{ Hz}$, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.00 (q, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H)

IR (KBr) ν_{max} : 3308, 2916, 1668, 1604, 1506 cm^{-1}

Mass, m/e: 480 (M^+), 157 (base)

実施例 1-2

実施例 1-1 と同様にして、3-アミノ-5, 6-ジメチル-2-[3-(4-ピリジン-2-イルピペラジン-1-イル) プロピルチオ]-3H-チエノ [2, 3-d] ピリミジン-4-オンを得た。

融点: 183.1~184.8 $^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.19 (ddd, $J=0.6\text{ Hz}$, 1.9 Hz, 4.9 Hz, 1H), 7.48 (ddd, $J=1.9\text{ Hz}$, 7.2 Hz, 8.9 Hz, 1H), 6.65 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 6.62 (ddd, $J=0.8\text{ Hz}$, 4.9 Hz, 7.1 Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 3.57 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 3.18 (t, $J=7.1\text{ Hz}$, 2H), 2.59 (t, $J=5.1\text{ Hz}$, 4H), 2.54 (t, $J=7.0\text{ Hz}$, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.98 (q, $J=7.2\text{ Hz}$, 2H)

IR (KBr) ν_{max} : 3500, 2920, 1660, 1592, 1504 cm^{-1}

Mass, m/e: 430 (M^+), 107 (base)

実施例 1-3

実施例 1-1 と同様にして、3-アミノ-2-[3-(4-ピリジン-2-イルピペラジン-1-イル) プロピルチオ]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-ベンゾ [4, 5] チエノ [2, 3-d] ピリミジン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.19 (ddd, $J=0.8\text{ Hz}$, 2.1 Hz, 4.9 Hz, 1H), 7.49~7.47 (m, 1H), 6.65 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 1H), 6.63~6.61 (m, 1H), 4.77 (s, 2H), 3.57 (t, $J=5.2\text{ Hz}$, 4H), 3.17~3.15 (m, 2H), 2.97~2.94 (m, 2H), 2.77~2.73 (m, 2H), 2.59 (t, $J=4.9\text{ Hz}$, 4H), 1.98 (q, $J=7.2\text{ Hz}$, 2H), 1.89~1.78 (m, 4H)

IR (KBr) ν_{max} : 3104, 2940, 1594, 1506 cm^{-1}

Mass, m/e: 456 (M^+), 107 (base)

実施例 1-4

実施例 1-1 と同様にして、3-アミノ-2-[3-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル) プロピルチオ]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-ベンゾ [4, 5] チエノ [2, 3-d] ピリミジン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.88 (d, $J=8.7\text{ Hz}$, 1H), 7.70 (d, $J=7.8\text{ Hz}$, 1H), 7.59 (dd, $J=1.3\text{ Hz}$, 8.0 Hz , 1H), 7.53 (m, 1H), 7.24~7.20 (m, 1H), 6.99 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 4.77 (s, 2H), 3.79 (t, $J=5.1\text{ Hz}$, 4H), 3.21~3.17 (m, 2H), 2.99~2.95 (m, 2H), 2.75~2.71 (m, 2H), 2.62 (t, $J=5.1\text{ Hz}$, 4H), 2.56 (t, $J=7.0\text{ Hz}$, 2H), 1.99 (q, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H), 1.91~1.80 (m, 4H)
 Mass, m/e : 506 (M^+), 157 (base)

実施例1-5

実施例1-1と同様にして、3-アミノ-5, 6-ジメチル-2-[3-(4-ピロロ[1, 2-a]キノキサリン-4-イルピペラジン-1-イル)プロピルチオ]-3H-チエノ[2, 3-d]ピリミジン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.82~7.81 (m, 1H), 7.73 (dd, $J=1.5\text{ Hz}$, 8.0 Hz , 1H), 7.67 (dd, $J=1.5\text{ Hz}$, 8.0 Hz , 1H), 7.34~7.25 (m, 2H), 6.80 (dd, $J=1.3\text{ Hz}$, 3.9 Hz , 1H), 6.77~6.75 (m, 1H), 4.78 (s, 2H), 3.85 (t, $J=4.9\text{ Hz}$, 4H), 3.20 (t, $J=7.2\text{ Hz}$, 2H), 2.68 (t, $J=4.9\text{ Hz}$, 4H), 2.68 (t, $J=7.2\text{ Hz}$, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.04~1.96 (m, 2H)

IR (KBr) ν_{max} : 3468, 1662, 1510 cm^{-1}

Mass, m/e : 519 (M^+), 196 (base)

実施例1-6

実施例1-1と同様にして、3-アミノ-2-[3-(4-ベンゾチアゾール-2-イルピペラジン-1-イル)プロピルチオ]-5, 6-ジメチル-3H-チエノ[2, 3-d]ピリミジン-4-オンを得た。

融点: 200.5~201.2 $^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.61~7.59 (m, 1H), 7.57~7.55 (m, 1H), 7.29 (ddd, $J=1.4\text{ Hz}$, 7.5 Hz , 7.9 Hz , 1H), 7.08 (ddd, $J=1.2\text{ Hz}$, 7.5 Hz , 7.9 Hz , 1H), 4.77 (s, 2H), 3.68 (t, $J=5.1\text{ Hz}$, 4H), 3.18 (t, $J=7.4\text{ Hz}$, 2H), 2.62 (t, $J=5.1\text{ Hz}$, 4H), 2.56~2.54 (m, 2H), 2.44 (d, $J=0.7\text{ Hz}$, 3H), 2.36 (d, $J=0.9\text{ Hz}$, 3H), 2.00~1.94 (m, 2H)

IR (KBr) ν_{max} : 3200, 2920, 1666, 1512 cm^{-1}

Mass, m/e : 486 (M^+), 128 (base)

実施例1-7

実施例1-1と同様にして、3-アミノ-2-[3-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)プロピルチオ]-3H-チエノ[3, 2-d]ピリミジン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.90 (d, $J=5.1\text{ Hz}$, 1H), 7.70 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 1H), 7.61~7.58 (m, 1H), 7.53 (ddd, $J=1.5\text{ Hz}$, 7.0 Hz , 8.4 Hz , 1H), 7.23~7.21 (m, 1H), 7.20 (d, $J=5.1\text{ Hz}$, 1H), 6.98 (d, $J=9.1\text{ Hz}$, 1H), 4.83 (s, 2H), 3.79 (t, $J=4.9\text{ Hz}$, 4H), 3.22 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H), 2.63 (t, $J=4.9\text{ Hz}$, 4H), 2.59 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H), 2.03 (q, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H)

Mass, m/e : 452 (M^+), 157 (base)

実施例1-8

実施例1-1と同様にして、3-アミノ-2-[3-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)プロピルチオ]-3H-キナゾリン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.22~8.19 (m, 1H), 7.89 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 7.73~7.69 (m, 1H), 7.61~7.51 (m, 3H), 7.41~7.36 (m, 1H), 7.24~7.20 (m, 1H), 6.99 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 4.82 (s, 2H), 3.79 (t, $J=4.8\text{ Hz}$, 4H), 3.26 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H), 2.65~2.58 (m, 6H), 2.05 (q, $J=7.0\text{ Hz}$, 2H)

Mass, m/e : 446 (M^+), 157 (base)

実施例 1-9

実施例 1-1 と同様にして、3-アミノ-5, 6-ジメチル-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル) ブター-2-エニルチオ]-3H-チエノ[2, 3-d]ピリミジン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.88 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 7.69 (d, $J=8.3\text{ Hz}$, 1H), 7.61~7.56 (m, 1H), 7.55~7.50 (m, 1H), 7.23~7.20 (m, 1H), 6.95 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 5.92~5.85 (m, 1H), 5.83~5.76 (m, 1H), 4.76 (s, 2H), 3.78 (d, $J=6.7\text{ Hz}$, 2H), 3.74 (t, $J=5.1\text{ Hz}$, 4H), 3.06 (d, $J=6.4\text{ Hz}$, 2H), 2.57 (t, $J=5.1\text{ Hz}$, 4H), 2.44 (s, 3H), 2.35 (s, 3H)

Mass, m/e : 492 (M^+), 157 (base)

実施例 1-10

実施例 1-1 と同様にして、3-アミノ-4-オキソ-2-[3-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル) プロピルチオ]-3, 4-ジヒドロキナゾリン-7-カルボン酸エチルエステルを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.25 (d, $J=5.5\text{ Hz}$, 1H), 8.24 (d, $J=0.7\text{ Hz}$, 1H), 7.99 (dd, $J=1.5\text{ Hz}$, 8.4 Hz, 1H), 7.88 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 7.70 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 7.61~7.58 (m, 1H), 7.53 (ddd, $J=1.8\text{ Hz}$, 7.0 Hz, 8.8 Hz, 1H), 7.22 (ddd, $J=1.1\text{ Hz}$, 7.0 Hz, 8.1 Hz, 1H), 7.00 (d, $J=4.2\text{ Hz}$, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.44 (q, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H), 3.80 (t, $J=5.1\text{ Hz}$, 4H), 3.28 (t, $J=7.0\text{ Hz}$, 2H), 2.65 (t, $J=5.1\text{ Hz}$, 4H), 2.60 (t, $J=7.0\text{ Hz}$, 2H), 2.08~2.01 (m, 2H), 1.43 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 3H)

Mass, m/e : 518 (M^+), 157 (base)

実施例 1-11

実施例 1-1 と同様にして、3-アミノ-5, 6-ジメチル-2-[3-(4-フェナントリジン-6-イルピペラジン-1-イル) プロピルチオ]-3H-チエノ[2, 3-d]ピリミジン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.55 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 1H), 8.42 (dd, $J=1.1\text{ Hz}$, 8.1 Hz, 1H), 8.21 (d, $J=7.3\text{ Hz}$, 1H), 7.92 (dd, $J=1.1\text{ Hz}$, 8.1 Hz, 1H), 7.79~7.75 (m, 1H), 7.63~7.60 (m, 2H), 7.50~7.46 (m, 1H), 3.56 (br s, 4H), 3.21 (t, $J=7.0\text{ Hz}$, 2H), 2.79 (br s, 4H), 2.64 (t, $J=7.0\text{ Hz}$, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.35 (s, 3H)

Mass, m/e : 530 (M^+), 207 (base)

実施例 1-12

実施例 1-1 と同様にして、3-アミノ-2-[3-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル) プロピルチオ]-3, 4, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロ-4, 7-ジオキサ-9-チア-1, 3-ジアザ-9H-フルオレンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.89 (d, $J=9.1\text{ Hz}$, 1H), 7.70 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 7.69 (d, $J=7.9\text{ Hz}$, 1H), 7.53 (ddd

, J=1.3 Hz, 6.9 Hz, 8.2 Hz, 1H), 7.24~7.20 (m, 1H), 4.78 (s, 4H), 4.02~4.00 (m, 2H), 3.79 (t, J=5.0 Hz, 4H), 3.22~3.07 (m, 2H), 2.62 (t, J=5.0 Hz, 4H), 2.57 (t, J=6.8 Hz, 2H), 2.04~1.96 (m, 2H)
 Mass, m/e: 508 (M⁺), 157 (base)

実施例 1-13

実施例 1-1 と同様にして、3-アミノ-7-tert-ブトキシカルボニル-2-[3-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)プロピルチオ]-3, 4, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロ-4-オキサ-9-チア-1, 3, 7-トリアザ-9H-フルオレンを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.89 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.70 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.61~7.58 (m, 1H), 7.53 (ddd, J=1.5 Hz, 7.0 Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.24~7.20 (m, 1H), 6.99 (d, J=9.2 Hz, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.60 (br s, 2H), 3.79 (t, J=5.1 Hz, 4H), 3.73~3.70 (m, 2H), 3.22~3.18 (m, 2H), 3.06 (br s, 2H), 2.62 (t, J=5.1 Hz, 4H), 2.58~2.54 (m, 2H), 2.00 (q, J=7.3 Hz, 2H)
 Mass, m/e: 607 (M⁺), 157 (base)

実施例 1-14

実施例 1-1 と同様にして、3-アミノ-5-メチル-4-オキソ-2-[3-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)プロピルチオ]-3, 4-ジヒドロチエノ[2, 3-d]ピリミジン-6-カルボン酸エチルエステルを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.89 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.70 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.61~7.55 (m, 1H), 7.53 (ddd, J=1.5 Hz, 7.0 Hz, 8.1 Hz, 1H), 7.22 (ddd, J=1.1 Hz, 7.0 Hz, 8.1 Hz, 1H), 6.99 (d, J=9.2 Hz, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.36 (q, J=7.3 Hz, 2H), 3.79 (t, J=5.1 Hz, 4H), 3.23~3.19 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.66~2.63 (m, 4H), 2.61~2.57 (m, 2H), 2.05~1.98 (m, 2H), 1.40 (t, J=7.3 Hz, 3H)

Mass, m/e: 538 (M⁺), 157 (base)

実施例 1-15

実施例 1-1 と同様にして、3-アミノ-2-[3-(4-ベンゾチアゾール-2-イルピペラジン-1-イル)プロピルチオ]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-ベンゾ[4, 5]チエノ[2, 3-d]ピリミジン-4-オンを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.59 (dd, J=1.2 Hz, 7.7 Hz, 1H), 7.54 (dd, J=1.2 Hz, 8.1 Hz, 1H), 7.29~7.27 (m, 1H), 7.07~7.05 (m, 1H), 4.76 (s, 2H), 3.68~3.66 (m, 4H), 3.19~3.15 (m, 2H), 2.97~2.94 (m, 2H), 2.73 (t, J=5.8 Hz, 2H), 2.60 (t, J=5.1 Hz, 4H), 2.55 (t, J=6.9 Hz, 2H), 1.96 (q, J=7.0 Hz, 2H), 1.90~1.83 (m, 4H)

Mass, m/e: 512 (M⁺), 163 (base)

実施例 1-16

実施例 1-1 と同様にして、3-アミノ-7-ニトロ-2-[3-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)プロピルチオ]-3H-キナゾリン-4-オンを得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 8.29 (d, J=8.9 Hz, 1H), 8.23 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.12 (dd, J=2.2 Hz, 8.9 Hz, 1H), 8.02 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.67 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.56~7.40 (m, 2H), 7.23~7.18 (m, 2H), 5.84 (s, 2H)

), 3.72 (t, $J=4.8$ Hz, 4H), 3.17 (t, $J=7.3$ Hz, 2H),
2.55~2.48 (m, 6H), 1.93 (t, $J=7.3$ Hz, 2H)
Mass, m/e : 491 (M^+), 157 (base)

実施例 1-17

実施例 1-1 と同様にして、3-アミノ-2-[3-(4-ベンゾチアゾール-2-イルピペラジン-1-イル)プロピルチオ]-7-ニトロ-3H-キナゾリン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 8.30 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 8.23 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 8.14 (dd, $J=2.2$ Hz, 8.8 Hz, 1H), 7.75 (d, $J=6.9$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.29~7.25 (m, 1H), 7.08~7.04 (m, 1H), 5.85 (s, 2H), 3.62~3.59 (m, 4H), 3.19~3.15 (m, 2H), 2.51~2.49 (m, 6H), 1.93 (t, $J=7.3$ Hz, 2H)
Mass, m/e : 497 (M^+), 163 (base)

実施例 1-18

実施例 1-1 と同様にして、3-アミノ-2-[3-(4-ベンゾチアゾール-2-イルピペラジン-1-イル)プロピルチオ]-3,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロ-4,7-ジオキサ-9-チア-1,3-ジアザ-9H-フルオレンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) δ : 7.65~7.51 (m, 2H), 7.38~7.13 (m, 2H), 4.78 (s, 2H), 4.00 (t, $J=5.5$ Hz, 2H), 3.74~3.54 (m, 4H), 3.27~3.02 (m, 4H), 2.67~2.49 (m, 6H), 2.13~1.88 (m, 2H), 1.62 (m, 2H),
Mass, m/e : 514 (M^+), 163 (base)

実施例 1-19

実施例 1-1 と同様にして、3-アミノ-2-[3-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)プロピルチオ]-3H-ピリド[2,3-d]ピリミジン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) δ : 8.77 (dd, $J=1.5$ Hz, 4.4 Hz, 1H), 7.92 (dd, $J=1.5$ Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.89 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.64~7.59 (m, 2H), 7.54 (ddd, $J=1.5$ Hz, 7.0 Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.25~7.21 (m, 1H), 6.99 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 4.94 (s, 2H), 3.79 (t, $J=5.1$ Hz, 4H), 3.27 (t, $J=7.3$ Hz, 2H), 2.64 (t, $J=5.1$ Hz, 4H), 2.60 (t, $J=7.3$ Hz, 2H), 2.05 (q, $J=7.3$ Hz, 2H)
Mass, m/e : 447 (M^+), 157 (base)

実施例 1-20

実施例 1-1 と同様にして、3-アミノ-7-tert-ブトキシカルボニル-2-[3-(4-ベンゾチアゾール-2-イルピペラジン-1-イル)プロピルチオ]-3,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロ-4-オキサ-9-チア-1,3,7-トリアザ-9H-フルオレンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) δ : 7.60 (dd, $J=0.7$ Hz, 7.7 Hz, 1H), 7.56 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.31~7.29 (m, 1H), 7.10~7.06 (m, 1H), 4.78~4.76 (m, 2H), 4.61~4.59 (m, 2H), 3.73~3.68 (m, 6H), 3.21~3.18 (m, 2H), 3.06 (br s, 2H), 2.63~2.61 (m, 4H), 2.57 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.05~1.96 (m, 2H), 1.50 (s, 9H)
Mass, m/e : 613 (M^+), 56 (base)

実施例 1-21

実施例 1-1 と同様にして、3-アミノ-2-[3-(4-キノリン-2-イルピペラ

ジン-1-イル) プロピルチオ] -3H-ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.92 (dd, $J=1.8\text{ Hz}$, 4.4 Hz, 1H), 8.55 (dd, $J=1.8\text{ Hz}$, 8.1 Hz, 1H), 7.88 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 1H), 7.70 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 1H), 7.59 (dd, $J=1.1\text{ Hz}$, 8.1 Hz, 1H), 7.53 (ddd, $J=1.5\text{ Hz}$, 7.0 Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.37~7.34 (m, 1H), 7.24~7.20 (m, 1H), 6.98 (d, $J=9.1\text{ Hz}$, 1H), 4.84 (s, 2H), 3.78 (t, $J=5.1\text{ Hz}$, 4H), 3.38 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H), 2.64~2.59 (m, 6H), 2.07 (q, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H)

Mass, m/e: 447 (M^+), 157 (base)

実施例 1-22

実施例 1-1 と同様にして、3-アミノ-2-[3-(4-ベンゾチアゾール-2-イルピペラジン-1-イル) プロピルチオ] -3H-ピリド [2, 3-d] ピリミジン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.69 (dd, $J=1.5\text{ Hz}$, 4.4 Hz, 1H), 7.95~7.92 (m, 1H), 7.76~7.71 (m, 2H), 7.44~7.42 (m, 2H), 7.28~7.24 (m, 2H), 7.07~7.03 (m, 2H), 5.81 (s, 2H), 3.57 (t, $J=5.1\text{ Hz}$, 4H), 3.15~3.11 (m, 2H), 2.55~2.52 (m, 4H), 2.50~2.44 (m, 2H), 1.92~1.89 (m, 2H)

Mass, m/e: 453 (M^+), 163 (base)

実施例 1-23

実施例 1-1 と同様にして、3-アミノ-2-[3-(4-ベンゾチアゾール-2-イルピペラジン-1-イル) プロピルチオ] -3H-ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.87 (dd, $J=1.8\text{ Hz}$, 5.3 Hz, 1H), 8.45 (dd, $J=1.8\text{ Hz}$, 8.1 Hz, 1H), 7.73 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 7.45~7.42 (m, 2H), 7.28~7.24 (m, 1H), 7.07~7.03 (m, 1H), 5.76 (s, 2H), 3.59~3.57 (m, 4H), 3.17~3.14 (m, 2H), 2.56 (br s, 4H), 2.53~2.48 (m, 2H), 1.94~1.90 (m, 2H)

Mass, m/e: 453 (M^+), 163 (base)

実施例 1-24

実施例 1-1 と同様にして、3-アミノ-2-[3-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル) プロピルチオ] -3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-4-オキサ-11-チア-1, 3-ジアザ-11H-シクロオクタ [a] インデンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.99 (d, $J=9.0\text{ Hz}$, 1H), 7.70 (d, $J=9.0\text{ Hz}$, 1H), 7.59 (d, $J=8.0\text{ Hz}$, 1H), 7.54~7.53 (m, 1H), 7.24~7.22 (m, 1H), 6.99 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 4.78 (s, 2H), 3.79 (t, $J=5.1\text{ Hz}$, 4H), 3.21~3.18 (m, 2H), 3.09 (t, $J=6.4\text{ Hz}$, 2H), 2.64~2.62 (m, 2H), 2.63 (t, $J=5.1\text{ Hz}$, 4H), 2.59~2.55 (m, 2H), 2.04~1.99 (m, 2H), 1.72~1.69 (m, 4H), 1.57~1.47 (m, 2H), 1.34~1.26 (m, 2H)

Mass, m/e: 534 (M^+), 157 (base)

実施例 1-25

実施例 1-1 と同様にして、3-アミノ-2-[3-(4-ベンゾチアゾール-2-イルピペラジン-1-イル) プロピルチオ] -3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10-オクタ

ヒドロ-4-オキサー-11-チア-1, 3-ジアザ-11H-シクロオクタ [a] インデンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.58 (d, $J=0.7\text{ Hz}$, 1H), 7.56 (d, $J=2.1\text{ Hz}$, 1H), 7.32~7.28 (m, 1H), 7.10~7.08 (m, 1H), 4.79 (s, 2H), 3.73 (br s, 4H), 3.20~3.17 (m, 2H), 3.08~3.04 (m, 2H), 2.85~2.82 (m, 2H), 2.68 (br s, 4H), 2.62 (br s, 2H), 2.04~2.02 (m, 2H), 1.72~1.69 (m, 4H), 1.47~1.43 (m, 2H), 1.36~1.37 (m, 2H)

Mass, m/e : 540 (M^+), 163 (base)

実施例 1-26

実施例 1-1 と同様にして、3-アミノ-2-[3-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)プロピルチオ]-3, 4, 5, 6, 7-ペンタヒドロ-4-オキサー-8-チア-1, 3-ジアザ-8H-シクロペンタ [a] インデンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.89 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 7.70 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 7.59 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 7.53 (ddd, $J=1.5\text{ Hz}$, 7.0 Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.24~7.20 (m, 1H), 6.99 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 4.80 (s, 2H), 3.78 (t, $J=5.1\text{ Hz}$, 4H), 3.22~3.18 (m, 2H), 3.04 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H), 2.94 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H), 2.62 (t, $J=5.1\text{ Hz}$, 4H), 2.59~2.55 (m, 2H), 2.46 (q, $J=7.0\text{ Hz}$, 2H), 2.00 (q, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H)

Mass, m/e : 492 (M^+), 157 (base)

実施例 1-27

実施例 1-1 と同様にして、3-アミノ-2-[3-[4-(4-メチルキノリン-2-イル)ピペラジン-1-イル]プロピルチオ]-3, 4, 5, 6, 7-ペンタヒドロ-4-オキサー-8-チア-1, 3-ジアザ-8H-シクロペンタ [a] インデンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.77 (dd, $J=1.3\text{ Hz}$, 8.2 Hz, 1H), 7.72~7.70 (m, 1H), 7.53 (ddd, $J=1.3\text{ Hz}$, 3.0 Hz, 8.2 Hz, 1H), 7.25~7.22 (m, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.80 (s, 2H), 3.78 (t, $J=5.1\text{ Hz}$, 4H), 3.22~3.18 (m, 2H), 3.04 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H), 2.94 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H), 2.61 (t, $J=5.1\text{ Hz}$, 4H), 2.60 (s, 3H), 2.56 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H), 2.50~2.42 (m, 2H), 2.00 (q, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H)

Mass, m/e : 506 (M^+), 171 (base)

実施例 1-28

実施例 1-1 と同様にして、3-アミノ-2-[3-(4-ベンゾチアゾール-2-イルピペラジン-1-イル)プロピルチオ]-3, 4, 5, 6, 7-ペンタヒドロ-4-オキサー-8-チア-1, 3-ジアザ-8H-シクロペンタ [a] インデンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.60 (dd, $J=0.7\text{ Hz}$, 7.7 Hz, 1H), 7.56 (d, $J=1.3\text{ Hz}$, 1H), 7.32~7.28 (m, 1H), 7.10~7.06 (m, 1H), 4.80 (s, 2H), 3.69 (t, $J=5.1\text{ Hz}$, 4H), 3.21~3.17 (m, 2H), 3.06~3.02 (m, 2H), 2.94 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H), 2.62 (t, $J=5.1\text{ Hz}$, 4H), 2.56 (t, $J=6.1\text{ Hz}$, 4H), 2.46 (q, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H), 1.98 (q, $J=7.0\text{ Hz}$, 2H)

Mass, m/e : 498 (M^+), 128 (base)

実施例 1-29

実施例 1-1 と同様にして、3-アミノ-5-メチル-2-[3-(4-キノリン-2

—イルピペラジン—1—イル) プロピルチオ] —5, 6, 7, 8—テトラヒドロ—3H—ベンゾ [4, 5] チエノ [2, 3—d] ピリミジン—4—オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.89 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 7.70 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 1H), 7.59 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 7.55~7.51 (m, 1H), 7.24~7.22 (m, 1H), 6.99 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 4.79 (s, 2H), 3.79 (t, $J=5.1\text{ Hz}$, 4H), 3.22~3.17 (m, 2H), 2.80~2.69 (m, 1H), 2.62 (t, $J=5.1\text{ Hz}$, 4H), 2.56 (t, $J=7.0\text{ Hz}$, 2H), 2.01~1.57 (m, 6H), 1.30 (d, $J=6.0\text{ Hz}$, 3H)

Mass, m/e : 520 (M^+), 157 (base)

実施例 1-30

実施例 1-1 と同様にして、3-アミノ—6—メチル—2— [3— (4—キノリン—2—イルピペラジン—1—イル) プロピルチオ] —5, 6, 7, 8—テトラヒドロ—3H—ベンゾ [4, 5] チエノ [2, 3—d] ピリミジン—4—オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.89 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 7.70 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 1H), 7.60~7.58 (m, 1H), 7.53 (ddd, $J=1.5\text{ Hz}$, 7.0 Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.22 (ddd, $J=1.1\text{ Hz}$, 7.0 Hz, 8.1 Hz, 1H), 6.99 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 4.77 (s, 2H), 3.79 (t, $J=5.1\text{ Hz}$, 4H), 3.19 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H), 2.63~2.62 (m, 1H), 2.62~2.60 (m, 4H), 2.56 (t, $J=7.0\text{ Hz}$, 2H), 2.04~1.92 (m, 6H), 1.00 (d, $J=6.6\text{ Hz}$, 3H)

Mass, m/e : 520 (M^+), 157 (base)

実施例 1-31

実施例 1-1 と同様にして、3-アミノ—7—メチル—2— [3— (4—キノリン—2—イルピペラジン—1—イル) プロピルチオ] —5, 6, 7, 8—テトラヒドロ—3H—ベンゾ [4, 5] チエノ [2, 3—d] ピリミジン—4—オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.89 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.59 (d, $J=7.9\text{ Hz}$, 1H), 7.53 (d, $J=7.9\text{ Hz}$, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 6.99 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 4.77 (s, 2H), 3.78 (t, $J=5.1\text{ Hz}$, 4H), 3.21~3.18 (m, 3H), 2.90~2.80 (m, 2H), 2.62 (t, $J=5.1\text{ Hz}$, 4H), 2.56 (t, $J=7.0\text{ Hz}$, 2H), 2.41~2.35 (m, 2H), 2.04~1.98 (m, 4H), 1.10 (d, $J=6.6\text{ Hz}$, 3H)

Mass, m/e : 520 (M^+), 157 (base)

実施例 1-32

実施例 1-1 と同様にして、3-アミノ—5, 6—ジメチル—2— [3— [4— (4—メチルキノリン—2—イル) ピペラジン—1—イル] プロピルチオ] —3H—チエノ [2, 3—d] ピリミジン—4—オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.77 (dd, $J=1.1\text{ Hz}$, 8.1 Hz, 1H), 7.71 (d, $J=7.7\text{ Hz}$, 1H), 7.53 (ddd, $J=1.5\text{ Hz}$, 7.0 Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.25~7.22 (m, 1H), 6.84 (d, $J=3.7\text{ Hz}$, 1H), 4.78 (s, 2H), 3.78 (t, $J=5.1\text{ Hz}$, 4H), 3.20~3.17 (m, 2H), 2.62~2.60 (m, 4H), 2.60 (s, 3H), 2.58~2.54 (m, 2H), 2.44 (d, $J=0.7\text{ Hz}$, 3H), 2.36 (d, $J=0.7\text{ Hz}$, 3H), 1.99 (q, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H)

Mass, m/e : 494 (M^+), 171 (base)

実施例 1-33

実施例 1-1 と同様にして、3-アミノ—2— [3— [4— (4—メチルキノリン—2—イル) ピペラジン—1—イル] プロピルチオ] —5, 6, 7, 8—テトラヒドロ—3H—

ーベンゾ [4, 5] チエノ [2, 3-d] ピリミジン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.77 (dd, $J=1.1\text{ Hz}$, 8.4 Hz, 1H), 7.71 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 1H), 7.52 (ddd, $J=1.5\text{ Hz}$, 7.0 Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.25~7.22 (m, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.77 (s, 2H), 3.78 (t, $J=5.1\text{ Hz}$, 4H), 3.19 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H), 2.98~2.95 (m, 2H), 2.75 (t, $J=5.9$, 2H), 2.62~2.60 (m, 4H), 2.60 (s, 3H), 2.56 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H), 2.44 (d, $J=0.7\text{ Hz}$, 3H), 2.36 (d, $J=0.7\text{ Hz}$, 3H), 1.99 (q, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H), 1.89~1.83 (m, 4H)
Mass, m/e: 520 (M^+), 171 (base)

実施例1-34

実施例1-1と同様にして、3-アミノ-2-[3-[4-(4-メチルキノリン-2-イル)ピペラジン-1-イル]プロピルチオ]-3, 4, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロ-4, 7-ジオキサ-9-チア-1, 3-ジアザ-9H-フルオレンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.77 (dd, $J=1.1\text{ Hz}$, 8.0 Hz, 1H), 7.70 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 1H), 7.53 (ddd, $J=1.5\text{ Hz}$, 7.0 Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.25~7.23 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.78 (br s, 4H), 4.13~3.99 (m, 2H), 3.78 (t, $J=5.1\text{ Hz}$, 4H), 3.22~3.18 (m, 2H), 3.10~3.07 (m, 2H), 2.63~2.55 (m, 6H), 2.60 (s, 3H), 2.04~1.97 (m, 2H)

Mass, m/e: 522 (M^+), 171 (base)

実施例1-35

実施例1-1と同様にして、3-アミノ-5, 6-ジメチル-2-[3-[4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-2-イル)ピペラジン-1-イル]プロピルチオ]-3H-チエノ [2, 3-d] ピリミジン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.17 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 1H), 6.43 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 1H), 4.77 (s, 2H), 3.50 (t, $J=5.1\text{ Hz}$, 4H), 3.17 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H), 2.75 (t, $J=5.6\text{ Hz}$, 2H), 2.63~2.52 (m, 8H), 2.44 (s, 3H), 2.35 (d, $J=7.0\text{ Hz}$, 3H), 1.97 (q, $J=7.3\text{ Hz}$, 1H), 1.86~1.80 (m, 2H), 1.78~1.75 (m, 2H)

Mass, m/e: 484 (M^+), 161 (base)

実施例1-36

実施例1-1と同様にして、3-アミノ-2-[3-[4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-2-イル)ピペラジン-1-イル]プロピルチオ]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-ベンゾ [4, 5] チエノ [2, 3-d] ピリミジン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.17 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 1H), 6.44 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 1H), 4.77 (s, 2H), 3.51 (t, $J=5.1\text{ Hz}$, 4H), 3.17 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H), 2.98~2.95 (m, 2H), 2.75~2.73 (m, 2H), 2.62~2.52 (m, 8H), 1.98 (q, $J=7.3\text{ Hz}$, 1H), 1.89~1.72 (m, 8H)

Mass, m/e: 510 (M^+), 161 (base)

実施例1-37

実施例1-1と同様にして、3-アミノ-2-[3-[4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-2-イル)ピペラジン-1-イル]プロピルチオ]-3, 4, 5, 6, 7-ペンタヒドロ-4-オキサ-8-チア-1, 3-ジアザ-8H-シクロペンタ [a] インデンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.18 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 1H), 6.44 (d

, $J=8.4\text{ Hz}$, 1H), 4.81 (s, 2H), 3.52 (t, $J=5.1\text{ Hz}$, 4H), 3.18 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H), 2.95~2.91 (m, 2H), 2.76~2.57 (m, 6H), 2.46 (q, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H), 2.01 (q, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H), 1.86~1.68 (m, 8H)
 Mass, m/e: 496 (M^+), 161 (base)

実施例1-38

実施例1-1と同様にして、3-アミノ-2-[3-[4-(7-メトキシイソキノリン-1-イル)ピペラジン-1-イル]プロピルチオ]-5,6-ジメチル-3H-チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 8.07 (d, $J=5.8\text{ Hz}$, 1H), 7.68 (d, $J=8.0\text{ Hz}$, 1H), 7.40 (d, $J=2.3\text{ Hz}$, 1H), 7.30~7.27 (m, 1H), 7.21 (d, $J=5.8\text{ Hz}$, 1H), 4.78 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.44 (br s, 4H), 3.20 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H), 2.78 (br s, 4H), 2.64 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.02 (q, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H)
 Mass, m/e: 510 (M^+), 187 (base)

実施例1-39

実施例1-1と同様にして、3-アミノ-2-[3-[4-(7-メトキシイソキノリン-1-イル)ピペラジン-1-イル]プロピルチオ]-5,6,7,8-テトラヒドロ-3H-ベンゾ[4,5]チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 8.07 (d, $J=5.8\text{ Hz}$, 1H), 7.68 (d, $J=8.9\text{ Hz}$, 1H), 7.40 (d, $J=2.3\text{ Hz}$, 1H), 7.30~7.27 (m, 1H), 7.21 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H), 4.78 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.45 (br s, 4H), 3.20 (t, $J=7.0\text{ Hz}$, 2H), 2.98~2.96 (m, 2H), 2.79 (br s, 4H), 2.73~2.71 (m, 2H), 2.65 (t, $J=7.0\text{ Hz}$, 2H), 2.03 (q, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H), 1.86~1.82 (m, 4H)
 Mass, m/e: 536 (M^+), 187 (base)

実施例1-40

実施例1-1と同様にして、3-アミノ-2-[3-[4-(7-メトキシイソキノリン-1-イル)ピペラジン-1-イル]プロピルチオ]-3H-ピリド[2,3-d]ピリミジン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 8.70 (dd, $J=1.5\text{ Hz}$, 4.6 Hz, 1H), 7.92~7.91 (m, 1H), 7.69~7.66 (m, 1H), 7.63~7.57 (m, 1H), 7.40~7.34 (m, 1H), 7.30~7.20 (m, 2H), 4.93 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.48~3.44 (m, 4H), 3.30~3.26 (m, 2H)
 Mass, m/e: 477 (M^+), 187 (base)

実施例1-41

実施例1-1と同様にして、3-アミノ-2-[3-[4-(7-メトキシイソキノリン-1-イル)ピペラジン-1-イル]プロピルチオ]-3H-ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 8.99~8.90 (m, 1H), 8.56~8.54 (m, 1H), 8.06 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H), 7.69~7.67 (m, 2H), 7.40~7.21 (m, 3H), 4.84 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.45~3.38 (m, 6H), 2.79 (br s, 4H), 2.78~2.70 (m, 2H), 2.10~2.05 (m, 2H)
 Mass, m/e: 477 (M^+), 187 (base)

実施例1-42

実施例1-1と同様にして、3-アミノ-2-[3-[4-(7-メトキシ-3-メチ

ルイソキノリン-1-イル) ピペラジン-1-イル] プロピルチオ] -5, 6-ジメチル-3H-チエノ [2, 3-d] ピリミジン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.58 (d, $J=8.9\text{ Hz}$, 1H), 7.34 (br s, 1H), 7.23 (dd, $J=2.7\text{ Hz}$, 8.9 Hz , 1H), 7.04 (s, 1H), 4.77 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.46 (br s, 4H), 3.21 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H), 2.78 (br s, 4H), 2.65~2.63 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.04 (br s, 2H)

Mass, m/e : 524 (M^+), 188 (base)

実施例 1-43

実施例 1-1 と同様にして、3-アミノ-2-[3-[4-(7-メトキシ-3-メチルイソキノリン-1-イル) ピペラジン-1-イル] プロピルチオ] -5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-ベンゾ [4, 5] チエノ [2, 3-d] ピリミジン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.57 (d, $J=8.7\text{ Hz}$, 1H), 7.34 (d, $J=1.5\text{ Hz}$, 1H), 7.22 (dd, $J=2.3\text{ Hz}$, 8.9 Hz , 1H), 7.04 (s, 1H), 4.77 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.46 (br s, 4H), 3.20 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H), 2.96 (m, 2H), 2.77 (br s, 4H), 2.74~2.71 (m, 2H), 2.62~2.53 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.10 (br s, 2H), 1.86~1.85 (m, 2H)

Mass, m/e : 550 (M^+), 188 (base)

実施例 1-44

実施例 1-1 と同様にして、3-アミノ-2-[3-[4-(5-メトキシイソキノリン-1-イル) ピペラジン-1-イル] プロピルチオ] -5, 6-ジメチル-3H-チエノ [2, 3-d] ピリミジン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.17 (d, $J=5.8\text{ Hz}$, 1H), 7.68~7.63 (m, 2H), 7.42 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 6.95 (d, $J=7.7\text{ Hz}$, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.47 (br s, 4H), 3.21 (t, $J=6.9\text{ Hz}$, 2H), 2.77 (br s, 4H), 2.64 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.03 (q, $J=7.3\text{ Hz}$, 1H)

Mass, m/e : 510 (M^+), 187 (base)

実施例 1-45

実施例 1-1 と同様にして、3-アミノ-2-[3-[4-(5-メトキシイソキノリン-1-イル) ピペラジン-1-イル] プロピルチオ] -5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-ベンゾ [4, 5] チエノ [2, 3-d] ピリミジン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.17 (d, $J=5.8\text{ Hz}$, 1H), 7.68~7.63 (m, 2H), 7.44~7.40 (m, 1H), 6.95 (d, $J=7.7\text{ Hz}$, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.47 (br s, 4H), 3.21 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H), 2.99~2.96 (m, 2H), 2.76~2.74 (m, 6H), 2.64 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H), 2.06~2.00 (m, 2H)

Mass, m/e : 536 (M^+), 187 (base)

実施例 1-46

実施例 1-1 と同様にして、3-アミノ-2-[3-(4-フロ [2, 3-c] ピリジン-7-イル) ピペラジン-1-イル] プロピルチオ] -5, 6-ジメチル-3H-チエノ [2, 3-d] ピリミジン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.95 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H), 7.60 (d, $J=2.3\text{ Hz}$, 1H), 6.96 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H), 6.72 (d, J

= 1.9 Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 3.19 (t, J=7.3 Hz, 4H), 2.65 (t, J=5.0 Hz, 4H), 2.57 (t, J=0.8 Hz, 3H), 2.36 (d, J=0.8 Hz, 3H), 2.00 (q, J=7.3 Hz, 1H)
 Mass, m/e: 470 (M⁺), 147 (base)

実施例1-47

実施例1-1と同様にして、3-アミノ-2-[3-(4-フロ[3, 2-c]ピリジン-4-イルピペラジン-1-イル)プロピルチオ]-5, 6-ジメチル-3H-チエノ[2, 3-d]ピリミジン-4-オンを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.04 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.53 (d, J=2.3 Hz, 1H), 6.94 (dd, J=0.8 Hz, 5.8 Hz, 1H), 6.82 (dd, J=1.2 Hz, 2.3 Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 3.76 (t, J=5.0 Hz, 4H), 3.19 (t, J=7.3 Hz, 2H), 2.65 (t, J=5.0 Hz, 4H), 2.57 (t, J=7.3 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.05~1.96 (m, 2H)

Mass, m/e: 470 (M⁺), 147 (base)

実施例1-48

実施例1-1と同様にして、3-アミノ-2-[3-[4-(6-メトキシイソキノリン-1-イル)ピペラジン-1-イル)プロピルチオ]-5, 6-ジメチル-3H-チエノ[2, 3-d]ピリミジン-4-オンを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.09 (d, J=5.8 Hz, 1H), 8.00 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.16~7.10 (m, 2H), 7.02 (d, J=2.3 Hz, 1H), 4.78 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.45 (br s, 4H), 3.20 (t, J=7.3 Hz, 2H), 2.76 (br s, 4H), 2.63 (t, J=6.9 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.03~2.00 (m, 1H)

Mass, m/e: 510 (M⁺), 187 (base)

実施例1-49

実施例1-1と同様にして、3-アミノ-2-[3-[4-(6-メトキシイソキノリン-1-イル)ピペラジン-1-イル)プロピルチオ]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-ベンゾ[4, 5]チエノ[2, 3-d]ピリミジン-4-オンを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.09 (d, J=6.0 Hz, 1H), 7.99 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.16 (d, J=5.7 Hz, 1H), 7.12 (dd, J=2.7 Hz, 9.3 Hz, 1H), 7.02 (d, J=2.3 Hz, 1H), 4.78 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.45 (br s, 4H), 3.22~3.18 (m, 2H), 2.98~2.96 (m, 2H), 2.77 (br s, 4H), 2.73 (t, J=5.8 Hz, 2H), 2.66~2.62 (m, 2H), 2.05~2.00 (m, 2H), 1.88~1.75 (m, 4H)

Mass, m/e: 536 (M⁺), 187 (base)

実施例1-50

実施例1-1と同様にして、3-アミノ-2-[3-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)プロピルチオ]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オンを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.89 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.70 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.59 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.53 (ddd, J=1.6 Hz, 7.0 Hz, 8.7 Hz, 1H), 7.24~7.20 (m, 1H), 6.98 (d, J=8.3 Hz, 1H), 4.80 (s, 2H), 3.77 (t, J=4.8 Hz, 4H), 3.14 (t, J=7.4 Hz, 4H), 2.62~2.60 (m, 4H), 2.58~2.45 (m, 6H), 1.99~1.95 (m, 2H), 1.80~1.72 (m, 4H)

Mass, m/e: 450 (M⁺), 157 (base)

実施例1-51

実施例1-1と同様にして、3-アミノ-2-[3-[4-(4-メチルキノリン-2-イル)ピペラジン-1-イル]プロピルチオ]-5,6,7,8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.77 (m, 1H), 7.70 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 7.53 (ddd, $J=1.5\text{ Hz}$, 7.0 Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.27~7.23 (m, 1H), 6.84 (d, $J=0.7\text{ Hz}$, 1H), 4.80 (s, 2H), 3.76 (t, $J=5.1\text{ Hz}$, 4H), 3.16~3.12 (m, 2H), 2.64~2.61 (m, 4H), 2.60~2.49 (m, 6H), 1.97 (q, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H), 1.81~1.63 (m, 4H)

Mass, m/e : 464 (M^+), 171 (base)

実施例1-52

実施例1-1と同様にして、3-アミノ-2-[3-[4-(3-クロロイソキノリン-1-イル)ピペラジン-1-イル]プロピルチオ]-5,6-ジメチル-3H-チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.01 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 7.65 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 7.58 (dt, $J=0.8\text{ Hz}$, 6.6 Hz, 1H), 7.45 (ddd, $J=1.2\text{ Hz}$, 6.9 Hz, 8.1 Hz, 1H), 7.25~7.23 (m, 1H), 4.78 (s, 2H), 3.53 (br s, 4H), 3.18 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H), 2.75 (br s, 4H), 2.63 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.00 (q, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H)

Mass, m/e : 514 (M^+), 128 (base)

実施例1-53

実施例1-1と同様にして、3-アミノ-2-[3-[4-(3-クロロイソキノリン-1-イル)ピペラジン-1-イル]プロピルチオ]-5,6,7,8-テトラヒドロ-3H-ベンゾ[4,5]チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.99 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 7.65 (d, $J=7.0\text{ Hz}$, 1H), 7.59 (dt, $J=1.2\text{ Hz}$, 6.9 Hz, 1H), 7.45 (ddd, $J=1.5\text{ Hz}$, 6.9 Hz, 8.5 Hz, 1H), 7.24~7.22 (m, 1H), 4.78 (s, 2H), 3.59 (br s, 4H), 3.19 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H), 2.97~2.90 (m, 2H), 2.81 (br s, 4H), 2.72~2.69 (m, 2H), 2.06~2.03 (m, 2H), 1.87~1.82 (m, 2H)

Mass, m/e : 128 (base)

実施例1-54

実施例1-1と同様にして、3-アミノ-5,6-ジメチル-2-[3-[4-(3-メチルキノキサリン-2-イル)ピペラジン-1-イル]プロピルチオ]-3H-チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.88 (dd, $J=1.1\text{ Hz}$, 8.4 Hz, 2H), 7.82 (dd, $J=1.1\text{ Hz}$, 8.4 Hz, 2H), 7.57 (ddd, $J=1.1\text{ Hz}$, 6.9 Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.50 (ddd, $J=1.1\text{ Hz}$, 6.9 Hz, 8.4 Hz, 1H), 4.78 (s, 2H), 3.39~3.48 (m, 4H), 3.20 (t, $J=7.0\text{ Hz}$, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.68~2.73 (m, 4H), 2.57~2.63 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.94~2.08 (m, 2H)

Mass, m/e : 495 (M^+), 268 (base), 128

実施例1-55

実施例1-1と同様にして、3-アミノ-2-[3-[4-(3-メチルキノキサリン-2-イル)ピペラジン-1-イル]プロピルチオ]-5,6,7,8-テトラヒドロ-

3H-ベンゾ[4, 5]チエノ[2, 3-d]ピリミジノン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.88 (dd, $J=1.1\text{ Hz}$, 8.1 Hz, 1H), 7.82 (dd, $J=1.1\text{ Hz}$, 8.1 Hz, 1H), 7.58 (ddd, $J=1.1\text{ Hz}$, 6.9 Hz, 8.1 Hz, 1H), 7.51 (ddd, $J=1.1\text{ Hz}$, 6.9 Hz, 8.1 Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 3.38~3.49 (m, 4H), 3.20 (t, $J=7.1\text{ Hz}$, 2H), 2.93~2.99 (m, 8H), 2.00 (q, $J=7.1\text{ Hz}$, 2H), 1.79~1.93 (m, 4H)

Mass, m/e : 521 (M^+), 349, 294, 128 (base)

実施例1-56

実施例1-1と同様にして、3-アミノ-5, 6-ジメチル-2-[3-[4-(3-フェニルキノキサリン-2-イル)ピペラジン-1-イル]プロピルチオ]-3H-チエノ[2, 3-d]ピリミジン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.96~8.01 (m, 2H), 7.84 (dd, $J=1.5\text{ Hz}$, 8.4 Hz, 1H), 7.60 (ddd, $J=1.1\text{ Hz}$, 6.9 Hz, 8.1 Hz, 1H), 7.41~7.52 (m, 5H), 4.75 (s, 2H), 3.29~3.37 (m, 4H), 3.14 (t, $J=7.0\text{ Hz}$, 2H), 2.47~2.53 (m, 4H), 2.43 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.91 (q, $J=7.0\text{ Hz}$, 2H), 1.24 (t, $J=7.0\text{ Hz}$, 2H)

Mass, m/e : 557 (M^+), 128 (base)

実施例1-57

実施例1-1と同様にして、3-アミノ-4-オキソ-2-[3-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)プロピルチオ]-3, 4-ジヒドロキナゾリン-7-カルボン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.05~7.99 (m, 2H), 7.72~7.66 (m, 2H), 7.57~7.47 (m, 3H), 7.24~7.18 (m, 2H), 5.79 (br s, 2H), 3.68 (br s, 4H), 3.17~3.13 (m, 2H), 2.81~2.77 (m, 2H), 2.54~2.52 (m, 4H), 1.90~1.83 (m, 2H)

Mass, m/e : 490 (M^+), 157 (base)

実施例1-58

実施例1-57において合成した3-アミノ-4-オキソ-2-[3-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)プロピルチオ]-3, 4-ジヒドロキナゾリン-7-カルボン酸250mgをtert-ブタノール10mlに溶解し、トリエチルアミン52mgを加え、さらにDPPA147mgを加えた後、この混合物を一晩加熱還流した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=50:1)で精製した。これを4規定塩酸ジオキササン溶液8mlに加え、1時間攪拌後、トリエチルアミンを過剰量加え、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=50:1)で精製し、3, 7-ジアミノ-2-[3-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)プロピルチオ]-3H-キナゾリン-4-オン20mg(8%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.02 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 7.72~7.67 (m, 2H), 7.56~7.49 (m, 2H), 7.25~7.19 (m, 2H), 6.65~6.62 (m, 1H), 6.50 (d, $J=2.2\text{ Hz}$, 1H), 6.03 (br s, 2H), 5.51 (br s, 2H), 3.70 (br s, 2H), 3.05 (t, $J=7.0\text{ Hz}$, 2H), 2.53~2.45 (m, 6H), 1.98~1.87 (m, 2H)

Mass, m/e : 461 (M^+), 157 (base)

実施例1-59

実施例1-13において合成した3-アミノ-7-tert-ブトキシカルボニル-2-[3-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)プロピルチオ]-3, 4, 5

, 6, 7, 8-ヘキサヒドロ-4-オキサー-9-チア-1, 3, 7-トリアザ-9H-フルオレン100mgを4規定塩酸ジオキサン溶液6mlに加え、2.5時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、3-アミノ-2-[3-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)プロピルチオ]-3, 4, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロ-4-オキサー-9-チア-1, 3, 7-トリアザ-9H-フルオレン 3塩酸塩105mg (100%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 9.82 (br s, 1H), 8.46 (d, $J=9.5\text{ Hz}$, 1H), 8.32 (br s, 1H), 7.93 (d, $J=7.7\text{ Hz}$, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.58 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 7.50 (m, 1H), 4.87 (d, $J=8.2\text{ Hz}$, 2H), 4.33 (br s, 2H), 4.20~3.85 (m, 4H), 3.70 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 2H), 3.39 (br s, 2H), 3.26 (br s, 2H), 3.17~3.13 (m, 4H), 2.23~2.16 (m, 2H)

Mass, m/e: 507 (M^+), 157 (base)

実施例1-60

実施例1-59と同様にして、実施例1-20において合成した3-アミノ-7-tert-ブトキシカルボニル-2-[3-(4-ベンゾチアゾール-2-イルピペラジン-1-イル)プロピルチオ]-3, 4, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロ-4-オキサー-9-チア-1, 3, 7-トリアザ-9H-フルオレンより、3-アミノ-2-[3-(4-ベンゾチアゾール-2-イルピペラジン-1-イル)プロピルチオ]-3, 4, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロ-4-オキサー-9-チア-1, 3, 7-トリアザ-9H-フルオレンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) δ : 7.60 (dd, $J=1.0\text{ Hz}$, 7.9 Hz, 1H), 7.56 (d, $J=7.6\text{ Hz}$, 1H), 7.32~7.28 (m, 1H), 7.10~7.06 (m, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.03~4.02 (m, 2H), 3.70~3.67 (m, 4H), 3.21~3.12 (m, 4H), 3.02~3.00 (m, 2H), 2.62 (t, $J=5.1\text{ Hz}$, 4H), 2.57 (t, $J=7.0\text{ Hz}$, 2H), 1.98 (q, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H)

Mass, m/e: 513 (M^+), 163 (base)

実施例1-61

まず、実施例1-1と同様にして、3-アミノ-7-tert-ブトキシカルボニル-2-[3-[4-(4-メチルキノリン-2-イル)ピペラジン-1-イル]プロピルチオ]-3, 4, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロ-4-オキサー-9-チア-1, 3, 7-トリアザ-9H-フルオレンを得た。次に、実施例1-59と同様にして、3-アミノ-2-[3-[4-(4-メチルキノリン-2-イル)ピペラジン-1-イル]プロピルチオ]-3, 4, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロ-4-オキサー-9-チア-1, 3, 7-トリアザ-9H-フルオレン 3塩酸塩を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 8.05~7.05 (m, 5H), 4.34 (br s, 4H), 3.71~3.15 (m, 6H), 2.69 (m, 4H), 2.51~2.46 (m, 7H), 2.20 (m, 2H)

Mass, m/e: 521 (M^+), 171 (base)

実施例1-62

実施例1-59において合成した3-アミノ-2-[3-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)プロピルチオ]-3, 4, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロ-4-オキサー-9-チア-1, 3, 7-トリアザ-9H-フルオレン 3塩酸塩203mgをテトラヒドロフラン10mlへ加え、トリエチルアミン133mgを滴下し、この混合物に氷冷下にて、アセチルクロリドを加えた。30分後攪拌後、減圧下にて留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=25:1) で精製し、7-アセチル-3-アミノ-2-[3-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)プロピルチオ]-3, 4, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロ-4-オキサー-9-チア-1, 3, 7-トリアザ-9H-フルオレン150mg (83%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.99 (d, $J=8.9\text{ Hz}$, 1H), 7.70 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 7.59 (d, $J=7.7\text{ Hz}$, 1H), 7.55~7.51 (m, 1H), 7.24~7.21 (m, 1H), 6.99 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 4.78 (br s, 4H), 3.79 (t, $J=4.6\text{ Hz}$, 4H), 3.75 (d, $J=5.8\text{ Hz}$, 2H), 3.22~3.19 (m, 2H), 3.15~3.07 (m, 2H), 2.67 (t, $J=4.6\text{ Hz}$, 4H), 2.58~2.55 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.04~1.96 (m, 2H)

Mass, m/e : 549 (M^+), 157 (base)

実施例1-63

実施例1-59において合成した3-アミノ-2-[3-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)プロピルチオ]-3,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロ-4-オキサー-9-チア-1,3,7-トリアザ-9H-フルオレン 3塩酸塩310mgをテトラヒドロフラン10mLへ加え、さらにヨウ化エチル50mgを加え、この混合物にトリエチルアミン200mgを滴下した。室温で3日攪拌後、減圧下にて留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=10:1)で精製し、3-アミノ-7-エチル-2-[3-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)プロピルチオ]-3,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロ-4-オキサー-9-チア-1,3,7-トリアザ-9H-フルオレン100mg(37%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.87 (d, $J=8.9\text{ Hz}$, 1H), 7.69 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 7.59~7.57 (m, 1H), 7.54~7.50 (m, 1H), 7.21 (dddd, $J=1.2\text{ Hz}$, 7.0 Hz, 8.5 Hz, 1H), 6.97 (d, $J=9.3\text{ Hz}$, 1H), 4.87 (s, 2H), 3.79~3.76 (m, 4H), 3.65 (br s, 2H), 3.18 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H), 3.08 (t, $J=5.8\text{ Hz}$, 2H), 2.81 (t, $J=5.8\text{ Hz}$, 2H), 2.67~2.60 (m, 6H), 2.55 (t, $J=7.0\text{ Hz}$, 2H), 2.02~1.95 (m, 2H), 1.20 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 3H)

Mass, m/e : 535 (M^+), 157 (base)

実施例2: 前記式(I)において、Xが水素原子を表し、Yがイオウ原子を表す場合の化合物の合成

実施例2-1

エチル 2-アミノ-4,5-ジメチルチオフエン-3-カルボキシレートより調製した、ポタシウム 5,6-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-2-チオレート75mgと、2-[4-(3-クロロプロピル)ピペラジン-1-イル]ピリジン87mgをエタノール3ml中、5時間加熱還流した。冷後、クロロホルムを加え、飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=100:1)で精製し、5,6-ジメチル-2-[3-(4-ピリジン-2-イルピペラジン-1-イル)プロピルチオ]-3H-チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-オン93mg(75%)を得た。

融点: 209.0~209.4℃

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.20~8.18 (m, 1H), 7.47 (ddd, $J=1.9\text{ Hz}$, 7.1 Hz, 8.8 Hz, 1H), 6.65 (d, $J=8.6\text{ Hz}$, 1H), 6.61 (dd, $J=5.0\text{ Hz}$, 7.1 Hz, 1H), 3.63 (t, $J=5.1\text{ Hz}$, 4H), 3.28 (t, $J=6.9\text{ Hz}$, 2H), 2.63 (t, $J=5.1\text{ Hz}$, 4H), 2.59 (d, $J=6.7\text{ Hz}$, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.01 (q, $J=6.8\text{ Hz}$, 2H)

IR (KBr) ν_{max} : 3468, 1650, 1590 cm^{-1}

Mass, m/e : 415 (M^+), 107 (base)

実施例2-2

実施例2-1と同様にして、2-[3-(4-ピリジン-2-イルピペラジン-1-イル)プロピルチオ]-5,6,7,8-テトラヒドロ-3H-ベンゾ[4,5]チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-オンを得た。

融点: 190.2~191.6℃

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.19 (ddd, $J=0.8\text{ Hz}$, 2.0 Hz , 4.9 Hz , 1H), 7.47 (ddd, $J=2.0\text{ Hz}$, 7.1 Hz , 8.6 Hz , 1H), 6.65 (d, $J=8.6\text{ Hz}$, 1H), 6.61 (ddd, $J=0.8\text{ Hz}$, 4.9 Hz , 7.1 Hz , 1H), 3.64 (t, $J=6.9\text{ Hz}$, 4H), 3.29 (t, $J=6.9\text{ Hz}$, 2H), 2.99~2.95 (m, 2H), 2.76~2.72 (m, 2H), 2.63 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 2.59 (d, $J=6.8\text{ Hz}$, 2H), 1.90~1.79 (m, 4H)

IR (KBr) ν_{max} : 2932, 1666, 1594 cm^{-1}

Mass, m/e : 441 (M^+), 107 (base)

実施例2-3

実施例2-1と同様にして、5-メチル-4-オキソ-2-[3-(4-ピリジン-2-イルピペラジン-1-イル)プロピルチオ]-3,4-ジヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸エチルエステルを得た。

融点: 160.1~161.8℃

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.19~8.17 (m, 1H), 7.48~7.45 (m, 1H), 6.65 (d, $J=8.6\text{ Hz}$, 1H), 6.62 (dd, $J=4.9\text{ Hz}$, 7.1 Hz , 1H), 4.34 (q, $J=7.1\text{ Hz}$, 2H), 3.66~3.63 (m, 4H), 3.27~3.20 (m, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.73 (t, $J=5.1\text{ Hz}$, 4H), 2.68 (t, $J=7.0\text{ Hz}$, 2H), 2.12~2.06 (m, 2H), 1.39 (t, $J=7.1\text{ Hz}$, 3H)

IR (KBr) ν_{max} : 3452, 2928, 1710, 1656, 1594 cm^{-1}

Mass, m/e : 473 (M^+), 107 (base)

実施例2-4

実施例2-1と同様にして、5,6-ジメチル-2-[3-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)プロピルチオ]-3H-チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-オンを得た。

融点: 224.8~225.9℃

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.88 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 1H), 7.70 (d, $J=8.6\text{ Hz}$, 1H), 7.59 (dd, $J=1.2\text{ Hz}$, 8.0 Hz , 1H), 7.54~7.50 (m, 1H), 7.22 (ddd, $J=1.2\text{ Hz}$, 6.9 Hz , 8.0 Hz , 1H), 6.98 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 3.89~3.80 (m, 4H), 3.29 (t, $J=6.9\text{ Hz}$, 2H), 2.67 (t, $J=4.9\text{ Hz}$, 4H), 2.62 (t, $J=6.8\text{ Hz}$, 2H), 2.43 (d, $J=0.8\text{ Hz}$, 3H), 2.43 (d, $J=0.8\text{ Hz}$, 3H), 2.08~1.98 (m, 2H)

IR (KBr) ν_{max} : 3056, 2916, 1678, 1616, 1552 cm^{-1}

Mass, m/e : 465 (M^+), 157 (base)

実施例2-5

実施例2-1と同様にして、2-[3-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)プロピルチオ]-5,6,7,8-テトラヒドロ-3H-ベンゾ[4,5]チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.89 (d, $J=9.0\text{ Hz}$, 1H), 7.70 (d, $J=8.0\text{ Hz}$, 1H), 7.60 (d, $J=7.8\text{ Hz}$, 1H), 7.55~7.51 (m, 1H), 7.24~7.18 (m, 1H), 6.99 (d, $J=9.0\text{ Hz}$, 1H), 3.89 (br s, 4H), 3.30 (t, $J=6.8\text{ Hz}$, 2H), 3.01~2.92 (m, 2H), 2.78~2.70 (m, 2H), 2.66 (br s, 4H), 2.68~2.58 (m, 2H), 1.89~1.78 (m, 2H), 1.59~1

50 (m, 2H)

IR (KBr) ν_{\max} : 3056, 2932, 1678, 1616, 1604, 1550, 1504 cm^{-1}

Mass, m/e: 491 (M^+), 157 (base)

実施例 2-6

実施例 2-1 と同様にして、5-メチル-4-オキソ-2-[3-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)プロピルチオ]-3,4-ジヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸エチルエステルを得た。

融点: 200.1~201.4 $^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.89 (d, $J=9.1\text{ Hz}$, 1H), 7.69 (d, $J=7.8\text{ Hz}$, 1H), 7.59 (dd, $J=1.1\text{ Hz}$, 7.9 Hz, 1H), 7.53~7.51 (m, 1H), 7.23~7.21 (m, 1H), 6.98 (dd, $J=2.7\text{ Hz}$, 9.2 Hz, 1H), 4.34 (q, $J=7.1\text{ Hz}$, 2H), 3.86~3.85 (m, 4H), 3.27 (t, $J=6.2\text{ Hz}$, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.78~2.76 (m, 4H), 2.70 (t, $J=7.0\text{ Hz}$, 2H), 2.12~2.11 (m, 2H), 1.39 (t, $J=7.1\text{ Hz}$, 3H)

IR (KBr) ν_{\max} : 3464, 3048, 2936, 1712, 1662, 1604 cm^{-1}

Mass, m/e: 523 (M^+), 157 (base)

実施例 2-7

実施例 2-1 と同様にして、2-[3-(4-ベンゾチアゾール-2-イルピペラジン-1-イル)プロピルチオ]3H-キナゾリン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 8.04 (dd, $J=1.5\text{ Hz}$, 8.1 Hz, 1H), 7.78~7.74 (m, 1H), 7.51 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 7.45 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 7.43~7.39 (m, 1H), 7.29~7.27 (m, 1H), 7.08~7.05 (m, 1H), 3.59 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 3.27~3.25 (m, 2H), 2.54 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 2.51~2.49 (m, 2H), 1.95~1.88 (m, 2H)

Mass, m/e: 437 (M^+), 163, 109 (base)

実施例 2-8

実施例 2-1 と同様にして、2-[3-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)-プロピルチオ]-3H-キナゾリン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.16 (dd, $J=1.5\text{ Hz}$, 8.5 Hz, 1H), 7.88 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 7.70~7.66 (m, 2H), 7.60~7.50 (m, 3H), 7.35 (ddd, $J=1.1\text{ Hz}$, 6.9 Hz, 8.1 Hz, 1H), 7.21 (ddd, $J=0.8\text{ Hz}$, 6.9 Hz, 8.1 Hz, 1H), 6.98 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 3.88 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 3.34 (t, $J=7.0\text{ Hz}$, 2H), 2.68~2.63 (m, 6H), 2.07~2.04 (m, 2H)

Mass, m/e: 431 (M^+), 157 (base)

実施例 2-9

実施例 2-1 と同様にして、5,6-ジメチル-2-[3-(4-ピロロ[1,2-a]キノキサリン-4-イルピペラジン-1-イル)プロピルチオ]-3H-チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.87 (dd, $J=1.4\text{ Hz}$, 2.8 Hz, 1H), 7.79~7.76 (m, 1H), 7.70~7.69 (m, 2H), 7.36~7.28 (m, 2H), 6.82 (dd, $J=1.4\text{ Hz}$, 3.9 Hz, 1H), 6.79~6.78 (m, 1H), 3.85 (t, $J=4.9\text{ Hz}$, 4H), 3.29 (t, $J=7.2\text{ Hz}$, 2H), 2.72 (t, $J=4.9\text{ Hz}$, 4H), 2.63~2.60 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.05~2.01 (m, 2H)

)

IR (KBr) ν_{\max} : 2920, 2824, 1668, 1518 cm^{-1} Mass, m/e : 504 (M^+), 196 (base)実施例 2-10

実施例 2-1 と同様にして、2-[3-(4-ピロロ[1, 2-a]キノキサリン-4-イルピペラジン-1-イル)プロピルチオ]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-ベンゾ[4, 5]チエノ[2, 3-d]ピリミジン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.87 (dd, $J=1.2\text{ Hz}$, 2.0 Hz, 1H), 7.79~7.76 (m, 1H), 7.69~7.67 (m, 1H), 7.35~7.28 (m, 1H), 6.83~6.82 (m, 1H), 6.78 (dd, $J=2.8\text{ Hz}$, 4.0 Hz, 1H), 3.86~3.84 (m, 4H), 3.29 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H), 2.94 ($J=5.9\text{ Hz}$, 2H), 2.76~2.71 (m, 6H), 2.63~2.60 (m, 2H), 1.89~1.82 (m, 2H)

IR (KBr) ν_{\max} : 2936, 1664, 1518 cm^{-1} Mass, m/e : 530 (M^+), 196 (base)実施例 2-11

実施例 2-1 と同様にして、2-[3-(4-ベンゾチアゾール-2-イルピペラジン-1-イル)プロピルチオ]-5, 6-ジメチル-3H-チエノ[2, 3-d]ピリミジン-4-オンを得た。

Mass, m/e : 471 (M^+), 163 (base)実施例 2-12

実施例 2-1 と同様にして、2-[3-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)プロピルチオ]-3H-チエノ[3, 2-d]ピリミジン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.89 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 7.73 (d, $J=5.1\text{ Hz}$, 1H), 7.70 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 7.59 (d, $J=7.7\text{ Hz}$, 1H), 7.55~7.51 (m, 1H), 7.26~7.20 (m, 1H), 6.98 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 3.91 (t, $J=4.8\text{ Hz}$, 4H), 3.34~3.31 (m, 2H), 2.71~2.65 (m, 6H), 2.08~2.02 (m, 2H)

Mass, m/e : 437 (M^+), 157 (base)実施例 2-13

実施例 2-1 と同様にして、5, 6-ジメチル-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブター-2-エニルチオ]-3H-チエノ[2, 3-d]ピリミジン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.87 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 7.69 (d, $J=8.6\text{ Hz}$, 1H), 7.60~7.57 (m, 1H), 7.54~7.50 (m, 1H), 7.23~7.20 (m, 1H), 6.94 (d, $J=8.9\text{ Hz}$, 1H), 5.88 (q, $J=6.4\text{ Hz}$, 1H), 5.78 (q, $J=6.7\text{ Hz}$, 1H), 3.89 (d, $J=6.7\text{ Hz}$, 1H), 3.71 (t, $J=5.1\text{ Hz}$, 4H), 3.05 (d, $J=6.4\text{ Hz}$, 1H), 2.54 (t, $J=5.1\text{ Hz}$, 4H), 2.46 (s, 3H), 2.35 (s, 3H)

Mass, m/e : 477 (M^+), 157 (base)実施例 2-14

実施例 2-1 と同様にして、6-プロピル-2-[3-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)プロピルチオ]-3H-ピリミジン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.89 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 7.69 (d, $J=9.4\text{ Hz}$, 1H), 7.59 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 7.55~7.51 (m, 1H), 7.24~7.20 (m, 1H), 6.98 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 6.01 (s, 1H), 3.83 (t, $J=4.8\text{ Hz}$, 4H), 3.25 (t, $J=7.0\text{ Hz}$, 2H), 2.62 (t, $J=4.8\text{ Hz}$, 4H), 2.59~2.56

(m, 2H), 1.99 (q, $J=6.9$ Hz, 2H), 1.68 (q, $J=7.3$ Hz, 2H), 0.97 (t, $J=7.3$ Hz, 3H)
 Mass, m/e: 423 (M^+), 157 (base)

実施例2-15

実施例2-1と同様にして、5,6-ジメチル-2-[3-[4-(3-メチルキノキサリン-2-イル)ピペラジン1-イル]プロピルスフファニル]-3H-チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.88 (dd, $J=1.1$ Hz, 8.1 Hz, 1H), 7.81 (dd, $J=1.1$ Hz, 8.1 Hz, 1H), 7.57 (ddd, $J=1.1$ Hz, 6.9 Hz, 8.1 Hz, 1H), 7.51 (ddd, $J=1.1$ Hz, 6.9 Hz, 8.1 Hz, 1H), 3.49 (t, $J=4.4$ Hz, 4H), 3.29 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.75 (t, $J=4.4$ Hz, 4H), 2.71 (s, 3H), 2.65 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.04 (q, $J=7.0$ Hz, 2H)

Mass, m/e: 480 (M^+), 321, 253 (base)

実施例2-16

実施例2-6において合成した5-メチル-4-オキソ-2-[3-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)プロピルチオ]-3,4-ジヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸エチルエステル105mgを1規定水酸化ナトリウム水溶液に加え、70℃~100℃で1時間攪拌した。冷後、クロロホルムで洗浄し、水層を2規定塩酸で中和し、析出物を濾取、乾燥し、5-メチル-4-オキソ-2-[3-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)プロピルチオ]-3,4-ジヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸100mg (100%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.16 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.66~7.75 (m, 1H), 7.60~7.59 (m, 1H), 7.36~7.29 (m, 2H), 4.65~4.64 (m, 4H), 3.64~3.62 (m, 4H), 3.39~3.27 (m, 7H), 2.19~2.16 (m, 2H)

IR (KBr) ν_{max} : 3432, 1648, 1536 cm^{-1}

Mass, m/e: 451 (M^+), 157 (base)

実施例2-17

実施例2-16と同様にして、実施例2-3において合成した5-メチル-4-オキソ-2-[3-(4-ピリジン-2-イルピペラジン-1-イル)プロピルチオ]-3,4-ジヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸エチルエステルより、5-メチル-4-オキソ-2-[3-(4-ピリジン-2-イルピペラジン-1-イル)プロピルチオ]-3,4-ジヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.11~8.09 (m, 1H), 7.52 (dd, $J=1.8$ Hz, 7.0 Hz, 8.8 Hz, 1H), 6.81 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.64~6.61 (m, 1H), 3.53~5.49 (m, 4H), 3.21~3.20 (m, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.66~2.54 (m, 4H), 2.52~2.47 (m, 4H), 1.92~1.85 (m, 2H)

IR (KBr) ν_{max} : 3464, 2928, 1664, 1534 cm^{-1}

Mass, m/e: 445 (M^+), 107 (base)

実施例2-18

実施例2-17において合成した5-メチル-4-オキソ-2-[3-(4-ピリジン-2-イルピペラジン-1-イル)プロピルチオ]-3,4-ジヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸470mgをtert-ブタノール20mlに溶解し、トリエチルアミン107mgを加え、DPPA305mgを加えた後、9時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:

メタノール＝50：1)で精製した。これを4規定塩酸ジオキサン溶液6mlに加え、一晚攪拌後、減圧下溶媒を留去した。クロロホルムを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム：メタノール＝25：1)で精製し、6-アミノ-5-メチル-2-[3-(4-ピリジン-2-イルピペラジン-1-イル)プロピルチオ]-3H-チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-オン78mg(18%)を得た。

実施例 2-19

実施例 2-18と同様にして、実施例 2-16において合成した5-メチル-4-オキソ-2-[3-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)プロピルチオ]-3,4-ジヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸より6-アミノ-5-メチル-2-[3-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)プロピルチオ]-3H-チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 8.02 (d, $J=9.0\text{ Hz}$, 1H), 7.69 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 7.57~7.50 (m, 2H), 7.24~7.21 (m, 2H), 5.45 (br s, 1H), 3.34~3.28 (m, 6H), 2.53~2.48 (m, 4H), 2.44 (t, $J=6.6\text{ Hz}$, 2H), 1.89~1.81 (m, 2H)

Mass, m/e : 466 (M^+), 157 (base)

実施例 2-20

実施例 2-1と同様にして、2-[3-[4-(4-メチルキノリン-2-イル)ピペラジン-1-イル]プロピルチオ]-3,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロ-4-オキソ-9-チア-1,3,7-トリアザ-9H-フルオレン-3塩酸塩を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 9.62 (br s, 1H), 8.13 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 7.78~7.76 (m, 1H), 7.54~7.51 (m, 3H), 4.83 (br s, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.71~3.68 (m, 4H), 3.25~3.24 (m, 2H), 3.13~3.12 (m, 2H), 2.69 (s, 7H), 2.24~2.19 (m, 2H)

Mass, m/e : 506 (M^+), 171 (base)

実施例 2-21

実施例 2-1と同様にして、2-[3-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)プロピルチオ]-3,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロ-4-オキサ-9-チア-1,3,7-トリアザ-9H-フルオレン-3塩酸塩を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 11.86 (br s, 1H), 9.89 (br s, 1H), 8.50 (d, $J=9.6\text{ Hz}$, 1H), 8.42 (d, $J=8.9\text{ Hz}$, 1H), 7.95 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 7.80 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 1H), 7.61 (d, $J=9.6\text{ Hz}$, 1H), 7.53 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 1H), 4.91 (br s, 2H), 4.32 (br s, 2H), 3.93~3.87 (m, 2H), 3.36~3.24 (m, 6H), 3.17~3.13 (m, 2H), 2.51~2.49 (m, 2H), 2.21 (q, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H)

Mass, m/e : 492 (M^+), 157 (base)

実施例 3：前記式 (I) において、Xが水素原子を表し、Yが存在しない場合の化合物の合成

実施例 3-1

ステップ 3-1-A: エチル 2-アミノ-4,5-ジメチルチオフエン-3-カルボキシレート 996mg を4規定塩酸ジオキサン溶液10mlに加え、5-プロモペンタンニトリル 972mg を滴下した。室温で6時間攪拌した後、氷水へあけ、25%アンモニア水で中和し、析出物を濾取した。クロロホルム-エタノール混合溶媒で析出物を洗浄し、乾燥して2-(4-プロモブチル)-5,6-ジメチル-3H-チエノ[2,3-c]ピリミジン-4-オン 750mg (48%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 3.45 (t, $J=6.3\text{ Hz}$, 2H), 2.77 (t, $J=6.3\text{ Hz}$, 2H), 2.45 (d, $J=0.6\text{ Hz}$, 3H), 2.01 (s, 3H), 2.00~1.98 (m, 4H)

Mass, m/e : 314 (M^+), 235 (base)

ステップ3-1-B: ステップ3-1-Aで調製した2-(4-ブロモブチル)-5,6-ジメチル-3H-チエノ[2,3-c]ピリミジン-4-オン124mg及び2-ピペラジン-1-イルキノリン168mgをテトラヒドロフラン10mlへ加え、2時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=50:1)で精製し、5,6-ジメチル-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-3H-チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-オン74mg(42%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.89 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 7.69 (d, $J=8.3\text{ Hz}$, 1H), 7.59 (dd, $J=1.3\text{ Hz}$, 8.1 Hz, 1H), 7.53 (ddd, 1.5 Hz, 6.9 Hz, 9.9 Hz, 1H), 7.24~7.20 (m, 1H), 6.98 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 3.86~3.84 (m, 4H), 2.75 (t, $J=7.2\text{ Hz}$, 2H), 2.63 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 2.51~2.48 (m, 2H), 2.47 (d, $J=0.6\text{ Hz}$, 3H), 2.38 (d, $J=0.6\text{ Hz}$, 3H), 1.91~1.87 (m, 2H), 1.72~1.64 (m, 2H)

IR (KBr) ν_{max} : 2924, 1664, 1594 cm^{-1}

Mass, m/e : 447 (M^+), 157 (base)

実施例3-2

実施例3-1と同様にして、5,6-ジメチル-2-(4-ピリジン-2-イルピペラジン-1-イルメチル)-3H-チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 9.88 (br s, 1H), 8.23 (dd, $J=1.8\text{ Hz}$, 5.4 Hz, 1H), 7.53~7.48 (m, 1H), 6.68~6.62 (m, 2H), 3.62 (t, $J=4.9\text{ Hz}$, 4H), 3.59 (s, 2H), 2.69 (t, $J=5.1\text{ Hz}$, 4H), 2.49 (d, $J=0.7\text{ Hz}$, 3H), 2.39 (s, 3H)

Mass, m/e : 355 (M^+), 107 (base)

実施例3-3

実施例3-1と同様にして、5,6-ジメチル-2-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イルメチル)-3H-チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 9.88 (br s, 1H), 7.92 (d, $J=9.1\text{ Hz}$, 1H), 7.71 (d, $J=8.3\text{ Hz}$, 1H), 7.61 (d, $J=8.0\text{ Hz}$, 1H), 7.56~7.53 (m, 1H), 7.26~7.20 (m, 1H), 6.99 (d, $J=9.1\text{ Hz}$, 1H), 3.83 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 3.60 (s, 2H), 2.72 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 2.50 (d, $J=0.6\text{ Hz}$, 3H), 2.39 (s, 3H)

Mass, m/e : 405 (M^+), 157 (base)

実施例3-4

実施例3-1と同様にして、5,6-ジメチル-2-(4-ピロロ[1,2-a]キノキサリン-4-イルピペラジン-1-イルメチル)-3H-チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 9.88 (br s, 1H), 7.83~7.82 (m, 1H), 7.74~7.72 (m, 1H), 7.36~7.28 (m, 2H), 6.78~6.75 (m, 2H), 3.87 (t, $J=4.9\text{ Hz}$, 4H), 3.63 (s, 2H), 2.79 (t, 4.9 Hz, 4H), 2.50 (d, $J=0.8\text{ Hz}$, 3H), 2.40 (s, 3H)

Mass, m/e : 444 (M^+), 196 (base)

実施例 3-5

実施例 3-1 と同様にして、2-(4-ピリジン-2-イルピペラジン-1-イルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-3H-ベンゾ[4,5]チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 9.86 (br s, 1H), 8.20~8.19 (m, 1H), 7.50 (ddd, $J=1.8\text{ Hz}$, 7.0 Hz, 8.4 Hz, 1H), 6.67~6.64 (m, 2H), 3.64~3.62 (m, 4H), 3.59 (s, 2H), 3.02~3.01 (m, 2H), 2.78 (t, $J=5.9\text{ Hz}$, 2H), 2.69 (t, $J=5.1\text{ Hz}$, 4H), 1.92~1.81 (m, 4H)
Mass, m/e : 381 (M^+), 107 (base)

実施例 3-6

実施例 3-1 と同様にして、2-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-3H-ベンゾ[4,5]チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 9.91 (br s, 1H), 7.92 (d, $J=9.0\text{ Hz}$, 1H), 7.71 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 7.61~7.60 (m, 1H), 7.55 (ddd, $J=1.4\text{ Hz}$, 7.1 Hz, 8.5 Hz, 1H), 7.27 (t, $J=9.3\text{ Hz}$, 1H), 3.38 (t, $J=4.9\text{ Hz}$, 4H), 3.62 (s, 2H), 3.03~3.02 (m, 2H), 2.78~2.76 (m, 2H), 2.72 (t, $J=4.9\text{ Hz}$, 4H), 1.92~1.82 (m, 4H)

Mass, m/e : 431 (M^+), 157 (base)

実施例 3-7

実施例 3-1 と同様にして、2-(4-ピロロ[1,2-a]キノキサリン-4-イルピペラジン-1-イルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-3H-ベンゾ[4,5]チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.84~7.83 (m, 1H), 7.74 (dd, $J=1.7\text{ Hz}$, 8.0 Hz, 1H), 7.69 (dd, $J=1.7\text{ Hz}$, 7.7 Hz, 1H), 7.36~7.25 (m, 2H), 6.78~6.76 (m, 2H), 3.03 (s, 2H), 3.03~3.02 (m, 2H), 2.80~2.78 (m, 6H), 1.90~1.85 (m, 4H)

Mass, m/e : 470 (M^+), 196 (base)

実施例 3-8

実施例 3-1 と同様にして、2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-3H-ベンゾ[4,5]チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.88 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 7.69 (d, $J=8.6\text{ Hz}$, 1H), 7.56 (d, $J=7.3\text{ Hz}$, 1H), 7.54~7.53 (m, 1H), 7.23~7.21 (m, 1H), 6.97 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 3.85~3.83 (m, 4H), 2.78~2.74 (m, 2H), 2.64~2.63 (m, 4H), 2.51~2.47 (m, 2H), 1.99~1.64 (m, 8H)

Mass, m/e : 473 (M^+), 157 (base)

実施例 3-9

実施例 3-1 と同様にして、5,6-ジメチル-2-[4-(4-ピリジン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-3H-チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.18 (dd, $J=1.2\text{ Hz}$, 4.9 Hz, 1H), 7.47 (ddd, $J=1.8\text{ Hz}$, 7.3 Hz, 9.1 Hz, 1H), 6.64 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 1H), 6.62~6.60 (m, 1H), 3.63~3.61 (m, 2H), 2.92~2.90 (m, 2H), 2.51~2.47 (m, 2H), 1.99~1.64 (m, 8H)

, 4 H), 2.75~2.74 (m, 4 H), 2.49~2.45 (m, 5 H), 2.38 (s, 3 H), 1.92~1.84 (m, 2 H), 1.70~1.62 (m, 2 H)
 IR (KBr) ν_{\max} : 2836, 1664, 1594 cm^{-1}
 Mass, m/e : 397 (M^+), 107 (base)

実施例 3-10

実施例 3-1 と同様にして、2-[4-(4-ピリジン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-ベンゾ[4, 5]チエノ[2, 3-d]ピリミジン-4-オンを得た。

融点: 192.6~194.4 $^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 11.20 (br s, 1 H), 8.18 (dd, $J=1.2\text{ Hz}$, 4.9 Hz, 1 H), 7.49~7.45 (m, 1 H), 6.64 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 1 H), 6.63~6.60 (m, 1 H), 3.62 (t, $J=5.5\text{ Hz}$, 4 H), 3.01~2.98 (m, 2 H), 2.78~2.73 (m, 4 H), 2.59 (t, $J=5.2\text{ Hz}$, 4 H), 2.47 (t, $J=7.0\text{ Hz}$, 2 H), 1.92~1.82 (m, 4 H), 1.69~1.59 (m, 4 H)

IR (KBr) ν_{\max} : 2928, 1664, 1954, 1482 cm^{-1}

Mass, m/e : 423 (M^+), 107 (base)

実施例 3-11

実施例 3-1 と同様にして、5, 6-ジメチル-2-[4-(4-ピロロ[1, 2-a]キノキサリン-4-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-3H-チエノ[2, 3-d]ピリミジン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 11.30 (br s, 1 H), 7.81 (dd, $J=1.2\text{ Hz}$, 2.7 Hz, 1 H), 7.72 (dd, $J=1.5\text{ Hz}$, 8.1 Hz, 1 H), 7.67~7.65 (m, 1 H), 7.34~7.24 (m, 2 H), 6.79~6.74 (m, 2 H), 3.90 (t, $J=4.8\text{ Hz}$, 4 H), 2.76 (t, $J=7.2\text{ Hz}$, 2 H), 2.67 (t, $J=4.8\text{ Hz}$, 4 H), 2.51 (t, $J=6.9\text{ Hz}$, 2 H), 2.48 (s, 3 H), 2.38 (s, 3 H), 1.94~1.86 (m, 2 H), 1.72~1.65 (m, 2 H)

Mass, m/e : 486 (M^+), 196 (base)

実施例 3-12

実施例 3-1 と同様にして、5, 6-ジメチル-2-[3-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)プロピル]-3H-チエノ[2, 3-d]ピリミジン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 12.92 (br s, 1 H), 7.99 (d, $J=9.3\text{ Hz}$, 1 H), 7.69 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 1 H), 7.60 (dd, $J=1.5\text{ Hz}$, 8.1 Hz, 1 H), 7.53 (dddd, $J=1.5\text{ Hz}$, 6.9 Hz, 8.5 Hz, 1 H), 7.25~7.21 (m, 1 H), 6.99 (d, $J=9.3\text{ Hz}$, 1 H), 4.02 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4 H), 2.89 (t, $J=6.2\text{ Hz}$, 2 H), 2.74 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4 H), 2.60~2.57 (m, 2 H), 2.45 (s, 3 H), 2.37 (d, $J=0.8\text{ Hz}$, 3 H), 2.01 (t, $J=6.2\text{ Hz}$, 2 H)

Mass, m/e : 433 (M^+), 153 (base)

実施例 3-13

実施例 3-1 と同様にして、7-エトキシカルボニル-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-3, 4, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロ-4-オキサ-9-チア-1, 3, 7-トリアザ-9H-フルオレンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.87 (d, $J=8.9\text{ Hz}$, 1 H), 7.68 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1 H), 7.58 (dd, $J=1.2\text{ Hz}$, 8.1 Hz, 1 H), 7.51 (ddd, $J=1.5\text{ Hz}$, 6.9 Hz, 8.5 Hz, 1 H), 7.21 (ddd, $J=1.2\text{ Hz}$, 6.9 Hz, 8.1 Hz, 1 H), 6.96 (d, $J=9.2\text{ Hz}$,

1 H), 4.67 (br s, 2H), 4.18 (q, J=6.9 Hz, 2H), 3.81 (t, J=5.0 Hz, 4H), 3.76~3.72 (m, 2H), 3.10 (br s, 2H), 2.78 (t, J=7.3 Hz, 2H), 2.60 (t, J=5.0 Hz, 4H), 2.47 (t, J=6.9 Hz, 2H), 1.98~1.86 (m, 2H), 1.70~1.63 (m, 4H)

Mass, m/e: 546 (M⁺), 157 (base)

実施例3-14

実施例3-1と同様にして、7-ベンジルオキシカルボニル-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-3,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロ-4-オキサ-9-チア-1,3,7-トリアザ-9H-フルオレンを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.87 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.68 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.58 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.53~7.49 (m, 1H), 7.36~7.29 (m, 5H), 7.23~7.19 (m, 1H), 6.96 (d, J=9.2 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.69 (s, 2H), 3.82 (t, J=5.0 Hz, 4H), 3.79~3.75 (m, 2H), 3.11 (br s, 2H), 2.76 (t, J=6.9 Hz, 2H), 2.61 (t, J=5.1 Hz, 4H), 2.49~2.46 (m, 2H), 1.87 (q, J=7.3 Hz, 2H), 1.70~1.64 (m, 4H)

Mass, m/e: 395, 304 (base), 91

実施例3-15

3-アミノ-7-tert-ブトオキシカルボニル-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-3H-ピリド[4',3':4,5]チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-オン60mgを酢酸5mlおよび水2mlの混合液に溶解し、氷冷下、亜硝酸ナトリウム10mgの水2ml溶液を滴下した。30分攪拌後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、得られた析出物をクドロールで抽出、水洗、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して7-アセチル-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-3H-ピリド[4',3':4,5]チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-オン52mg (9%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 11.54 (br s, 1H), 7.88 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.68 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.58 (dd, J=1.5 Hz, 8.5 Hz, 8.5 Hz, 1H), 7.52 (ddd, J=1.5 Hz, 6.9 Hz, 8.5 Hz, 1H), 7.21 (ddd, J=1.5 Hz, 6.9 Hz, 8.5 Hz, 1H), 6.97 (d, J=9.2 Hz, 1H), 4.79 (br s, 2H), 3.83~3.81 (m, 4H), 3.73 (t, J=7.0 Hz, 2H), 3.17~3.12 (m, 2H), 2.81~2.73 (m, 2H), 2.65~2.60 (m, 4H), 2.49 (t, J=6.4 Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.89 (q, J=7.0 Hz, 2H), 1.67 (q, J=7.0 Hz, 2H)

Mass, m/e: 516 (M⁺), 372, 157 (base)

実施例3-16

実施例3-14において合成した7-ベンジルオキシカルボニル-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-3,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロ-4-オキサ-9-チア-1,3,7-トリアザ-9H-フルオレン100mgへ臭化水素酢酸溶液5mlを加え、室温で攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和後、クロロホルムで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-3,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロ-4-オキサ-9-チア-1,3,7-トリアザ-9H-フルオレン78mg (100%)を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 8.01 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.68

(d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 7.54~7.49 (m, 2H), 7.35~7.32 (m, 1H), 7.29~7.20 (m, 1H), 4.03 (br s, 2H), 3.77~3.66 (m, 4H), 3.12~3.10 (m, 2H), 2.93 (br s, 2H), 2.67~2.64 (m, 2H), 2.49~2.46 (m, 4H), 2.36 (t, $J=7.0\text{ Hz}$, 2H), 1.76~1.70 (m, 2H), 1.55~1.50 (m, 2H)

Mass, m/e: 157 (base), 128

実施例 3-17

まず、実施例 3-1 と同様にして、7-ベンジルオキシカルボニル-2-[4-[4-(4-メチルキノリン-2-イル)ピペラジン-1-イル]ブチル]-3, 4, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロ-4-オキサ-9-チア-1, 3, 7-トリアザ-9H-フルオレンを得た。次に、この化合物より、実施例 3-16 と同様にして、2-[4-[4-(4-メチルキノリン-2-イル)ピペラジン-1-イル]ブチル]-3, 4, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロ-4-オキサ-9-チア-1, 3, 7-トリアザ-9H-フルオレン 3 臭化水素酸塩を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 12.47 (s, 1H), 10.16 (s, 1H), 9.20 (s, 2H), 8.12 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 8.05 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 7.86~7.82 (m, 1H), 7.63 (br s, 1H), 7.60~7.56 (m, 1H), 4.77~4.74 (m, 2H), 4.62~4.21 (m, 6H), 3.79~3.74 (m, 4H), 3.16~3.13 (m, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.59~2.49 (m, 4H)

Mass, m/e: 488 (M^+), 171 (base)

実施例 3-18

実施例 1-62 と同様にして、実施例 3-17 において合成した 2-[4-[4-(4-メチルキノリン-2-イル)ピペラジン-1-イル]ブチル]-3, 4, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロ-4-オキサ-9-チア-1, 3, 7-トリアザ-9H-フルオレンより、7-アセチル-2-[4-[4-(4-メチルキノリン-2-イル)ピペラジン-1-イル]ブチル]-3, 4, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロ-4-オキサ-9-チア-1, 3, 7-トリアザ-9H-フルオレンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) δ : 7.75 (d, $J=7.7\text{ Hz}$, 1H), 7.70 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 7.54~7.50 (m, 1H), 7.23~7.22 (m, 2H), 6.83 (s, 1H), 4.77 (br s, 4H), 3.78~3.72 (m, 6H), 3.19 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H), 3.13~3.04 (m, 2H), 2.61~2.53 (m, 6H), 2.59 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.98 (q, $J=6.9\text{ Hz}$, 2H)

Mass, m/e: 225, 171 (base), 142

実施例 4: 前記式 (I) において、X がアミノ基を表し、Y が存在しない場合の化合物の合成

実施例 4-1

ステップ 4-1-A: 7 規定アンモニアメタノール溶液へ、エチル 2-オキシシクロヘキサニカルボキシレート 170 g を加え、室温で一晩攪拌した。減圧下溶媒を留去して得られた粗結晶を酢酸エチル- n -ヘキサンから再結晶し、エチル 2-アミノシクロヘキサ-1-エンカルボキシレート 152 g (90%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$): 4.14 (q, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H), 2.25 (d, $J=5.9\text{ Hz}$, 2H), 2.20 (d, $J=5.9\text{ Hz}$, 2H), 1.67~1.56 (m, 4H)

Mass, m/e: 169 (M^+), 96 (base)

ステップ 4-1-B: 上記ステップ 4-1-A で合成したエチル 2-アミノシクロヘキサ-1-エンカルボキシレート 42.3 g をテトラヒドロフラン 150 ml に溶解し、ピ

リジン40gを加え、氷冷下、5-ブロモバレリルクロリドを滴下した。室温で一晩攪拌し、酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、10%クエン酸水溶液、および、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（n-ヘキサン：酢酸エチル=8：1）で精製し、エチル 2-（5-ブロモペンタノイルアミノ）シクロヘキサ-1-エンカルボキシレート76.6g（92%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 11.62 (br s, 1H), 4.22~4.09 (m, 2H), 3.42 (t, $J=6.9\text{ Hz}$, 2H), 2.97~2.94 (m, 2H), 2.34 (t, $J=7.0\text{ Hz}$, 2H), 2.32~2.23 (m, 2H), 1.94~1.88 (m, 2H), 1.85~1.79 (m, 2H), 1.65~1.56 (m, 4H), 1.30 (t, $J=7.0\text{ Hz}$, 3H)

Mass, m/e : 333 (M^+), 55 (base)

ステップ4-1-C : 上記ステップ4-1-Bで合成したエチル 2-（5-ブロモペンタノイルアミノ）シクロヘキサ-1-エンカルボキシレート66.5g、2-ピペラジン-1-イルキノリン46.9g及びトリエチルアミン22.3gをトルエン350mlに溶解し一晩加熱還流した。溶媒を減圧下留去し、酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（n-ヘキサン：酢酸エチル：メタノール=1：6：0.2）で精製し、エチル 2-[5-（4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル）ペンタノイルアミノ]シクロヘキサ-1-エンカルボキシレート79.8g（86%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 11.61 (br s, 1H), 7.87 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 7.69 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 7.58~7.56 (m, 1H), 7.51 (ddd, $J=1.5\text{ Hz}$, 6.9 Hz, 8.5 Hz, 1H), 7.20 (ddd, $J=1.2\text{ Hz}$, 6.9 Hz, 8.1 Hz, 1H), 6.97 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 4.16 (q, $J=6.9\text{ Hz}$, 2H), 3.74 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 2.97 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 2H), 2.56 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 2.43~2.90 (m, 6H), 1.74~1.70 (m, 2H), 1.68 (m, 4H), 1.28 (t, $J=6.9\text{ Hz}$, 2H)

Mass, m/e : 464 (M^+), 157 (base)

ステップ4-1-D : 上記ステップ4-1-Cで合成したエチル 2-[5-（4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル）ペンタノイルアミノ]シクロヘキサ-1-エンカルボキシレート8.0gをエタノール120mlに溶解し、ヒドラジン-水和物60mlを加え、4時間加熱還流した。溶媒を減圧下留去し、クロロホルムに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール=50：1）で精製し、3-アミノ-2-[4-（4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル）ブチル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オン3.8g（51%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.87 (d, $J=9.3\text{ Hz}$, 1H), 7.69 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 7.58 (d, $J=7.7\text{ Hz}$, 1H), 7.52 (ddd, $J=1.5\text{ Hz}$, 6.9 Hz, 7.5 Hz, 1H), 7.25~7.19 (m, 1H), 6.97 (d, $J=8.9\text{ Hz}$, 1H), 4.93 (s, 2H), 3.74 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 2.92 (t, $J=7.7\text{ Hz}$, 2H), 2.58~2.55 (m, 6H), 2.52~2.49 (m, 2H), 2.44 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H), 1.81~1.63 (m, 8H)

Mass, m/e : 432 (M^+), 157 (base)

実施例4-2

実施例4-1と同様にして、3-アミノ-2-[4-[4-（4-メチルキノリン-2-イル）ピペラジン-1-イル]ブチル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナ

ゾリン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.74 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 7.69 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 7.51 (ddd, $J=1.2\text{ Hz}$, 7.0 Hz, 8.1 Hz, 1H), 7.22 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.94 (s, 2H), 3.74 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 2.92 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.56~2.54 (m, 6H), 2.53~2.50 (m, 2H), 2.44 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H), 1.82~1.62 (m, 8H)

Mass, m/e : 446 (M^+), 171 (base)

実施例 4-3

実施例 4-1 と同様にして、3-アミノ-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-3H-キナゾリン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.24 (dd, $J=1.2\text{ Hz}$, 8.1 Hz, 1H), 7.88 (d, $J=8.9\text{ Hz}$, 1H), 7.73 (ddd, $J=1.6\text{ Hz}$, 6.9 Hz, 8.5 Hz, 1H), 7.71~7.65 (m, 2H), 7.59 (dd, $J=1.2\text{ Hz}$, 7.9 Hz, 1H), 7.52 (ddd, $J=1.2\text{ Hz}$, 6.9 Hz, 8.1 Hz, 1H), 7.44 (ddd, $J=1.2\text{ Hz}$, 6.9 Hz, 8.1 Hz, 1H), 7.21 (ddd, $J=1.2\text{ Hz}$, 6.4 Hz, 8.1 Hz, 1H), 6.97 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 4.91 (s, 2H), 3.75 (t, $J=4.8\text{ Hz}$, 4H), 3.07 (t, $J=7.7\text{ Hz}$, 2H), 2.58 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 2.48 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H), 1.95~1.87 (m, 2H), 1.76~1.69 (m, 2H)

Mass, m/e : 428 (M^+), 157 (base)

実施例 4-4

実施例 4-1 と同様にして、3-アミノ-2-[4-[4-(4-メチルキノリン-2-イル)ピペラジン-1-イル]ブチル]-3H-キナゾリン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.24 (dd, $J=1.5\text{ Hz}$, 8.1 Hz, 1H), 7.77~7.65 (m, 4H), 7.51 (ddd, $J=1.5\text{ Hz}$, 6.9 Hz, 8.5 Hz, 1H), 7.47~7.42 (m, 1H), 7.23~7.21 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.91 (s, 2H), 3.74 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 3.07 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H), 2.58 (t, $J=5.4\text{ Hz}$, 4H), 2.48 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H), 1.91 (q, $J=7.7\text{ Hz}$, 2H), 1.74 (q, $J=7.7\text{ Hz}$, 2H)

Mass, m/e : 428 (M^+), 157 (base)

実施例 4-5

実施例 4-1 と同様にして、3-アミノ-2-[4-[4-(3-メチルキノリン-2-イル)ピペラジン-1-イル]ブチル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.83 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.60 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 7.52 (ddd, $J=1.5\text{ Hz}$, 6.9 Hz, 8.5 Hz, 1H), 7.31 (ddd, $J=1.1\text{ Hz}$, 6.9 Hz, 8.1 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 3.35~3.33 (m, 4H), 2.93 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H), 2.64 (br s, 4H), 2.59 (t, $J=6.2\text{ Hz}$, 2H), 2.53~2.50 (m, 2H), 2.47 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H), 2.42 (d, $J=0.8\text{ Hz}$, 3H), 1.83~1.65 (m, 8H)

Mass, m/e : 446 (M^+), 171 (base)

実施例 4-6

実施例 4-1 と同様にして、3-アミノ-2-[4-[4-(3, 4-ジメチルキノリン-2-イル)ピペラジン-1-イル]ブチル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.87 (d, $J=7.3\text{ Hz}$, 1H), 7.83 (d, $J=7.3\text{ Hz}$, 1H), 7.53 (t, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 7.37~7.35 (m, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.27 (br s, 4H), 2.93 (t, $J=7.7\text{ Hz}$, 2H), 2.64 (br s, 4H), 2.59 (t, $J=5.8\text{ Hz}$, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.52 (t, $J=6.2\text{ Hz}$, 2H), 2.47~2.46 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.81~1.67 (m, 8H)

Mass, m/e : 460 (M^+), 185 (base)

実施例 4-7

実施例 4-1 と同様にして、3-アミノ-2-[4-[4-(2,3-ジヒドロ-1H-シクロペンタ[c]キノリン-4-イル)ピペラジン-1-イル]ブチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.80 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 7.64 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 7.53~7.49 (m, 1H), 7.30~7.26 (m, 1H), 4.96 (s, 2H), 3.57 (br s, 4H), 3.17 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H), 3.04 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H), 2.93 (t, $J=7.7\text{ Hz}$, 2H), 2.60~2.57 (m, 6H), 2.52 (t, $J=6.2\text{ Hz}$, 2H), 2.47~2.44 (m, 2H), 2.22 (q, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H), 1.82~1.65 (m, 8H)

Mass, m/e : 472 (M^+), 197 (base)

実施例 4-8

実施例 4-1 と同様にして、3-アミノ-2-[4-[4-(7,8,9,10-テトラヒドロフェナントリジン-6-イル)ピペラジン-1-イル]ブチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.84~7.80 (m, 2H), 7.53 (t, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 7.37~7.33 (m, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.31 (br s, 4H), 3.10 (t, $J=6.6\text{ Hz}$, 2H), 2.95~2.91 (m, 2H), 2.76 (t, $J=5.8\text{ Hz}$, 2H), 2.62 (br s, 4H), 2.60~2.57 (m, 2H), 2.52 (t, $J=6.2\text{ Hz}$, 2H), 2.49~2.45 (m, 2H), 1.98~1.93 (m, 2H), 1.82~1.65 (m, 10H)

Mass, m/e : 486 (M^+), 211 (base)

実施例 4-9

実施例 4-1 と同様にして、3-アミノ-2-[4-[4-(3,4-ジメチルキノリン-2-イル)ピペラジン-1-イル]ブチル]-3H-キナゾリン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.25~8.23 (m, 1H), 7.87 (dd, $J=1.2\text{ Hz}$, 8.5 Hz, 1H), 7.85~7.82 (m, 1H), 7.66 (d, $J=7.7\text{ Hz}$, 1H), 7.53 (ddd, $J=1.2\text{ Hz}$, 6.9 Hz, 8.5 Hz, 1H), 7.44 (ddd, $J=1.2\text{ Hz}$, 6.9 Hz, 8.0 Hz, 1H), 7.35 (ddd, $J=1.2\text{ Hz}$, 6.9 Hz, 8.0 Hz, 1H), 7.33 (ddd, $J=1.5\text{ Hz}$, 6.9 Hz, 8.5 Hz, 1H), 4.95 (s, 2H), 3.28 (br s, 4H), 3.10~3.06 (m, 2H), 2.65 (br s, 4H), 2.55 (s, 3H), 2.53~2.49 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.95~1.88 (m, 2H), 1.77~1.69 (m, 2H)

Mass, m/e : 456 (M^+), 185 (base)

実施例 4-10

実施例 4-1 と同様にして、3-アミノ-2-[4-[4-(2,3-ジヒドロ-1H-シクロペンタ[c]キノリン-4-イル)ピペラジン-1-イル]ブチル]-3H-キナゾリン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.24 (dd, $J=1.2\text{ Hz}$, 8.1 Hz, 1H), 7.80 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 7.73 (ddd, $J=1.5\text{ Hz}$, 6.9

H z, 8.5 H z, 1 H), 7.67~7.63 (m, 2 H), 7.51 (ddd, J=1.5 H z, 6.9 H z, 8.5 H z, 1 H), 7.47~7.42 (m, 2 H), 7.28 (ddd, J=1.2 H z, 6.9 H z, 8.1 H z, 1 H), 4.93 (s, 2 H), 3.58 (br s, 4 H), 3.19~3.15 (m, 2 H), 3.10~3.03 (m, 4 H), 2.62 (br s, 4 H), 2.49 (t, J=7.3 H z, 2 H), 2.23 (q, J=7.3 H z, 2 H), 1.91 (q, J=7.7 H z, 2 H), 1.75~1.71 (m, 2 H)

Mass, m/e: 468 (M^+), 197 (base)

実施例4-11

実施例4-1と同様にして、3-アミノ-2-[4-[4-(7, 8, 9, 10-テトラヒドロフェナントリジン-6-イル)ピペラジン-1-イル]ブチル]-3H-キナゾリン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.24 (dd, J=1.5 H z, 8.5 H z, 1 H), 7.84~7.80 (m, 2 H), 7.73 (ddd, J=1.5 H z, 6.9 H z, 8.5 H z, 1 H), 7.67 (d, J=8.1 H z, 1 H), 7.53 (ddd, J=1.5 H z, 6.9 H z, 8.5 H z, 1 H), 7.44 (ddd, J=1.2 H z, 6.9 H z, 8.1 H z, 1 H), 7.35 (ddd, J=1.5 H z, 6.9 H z, 8.5 H z, 1 H), 4.95 (s, 2 H), 3.32 (br s, 4 H), 3.11~3.06 (m, 4 H), 2.76 (t, J=5.8 H z, 2 H), 2.64 (br s, 4 H), 2.51 (t, J=7.3 H z, 2 H), 2.00~1.88 (m, 2 H), 1.79~1.71 (m, 2 H)

Mass, m/e: 482 (M^+), 211 (base)

実施例4-12

実施例4-1と同様にして、3-アミノ-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-3H-ピリド[3, 2-d]ピリミジン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.83 (dd, J=1.5 H z, 4.2 H z, 1 H), 8.01 (dd, J=1.5 H z, 8.5 H z, 1 H), 7.88 (d, J=9.2 H z, 1 H), 7.70~7.64 (m, 2 H), 7.58 (d, J=2.1 H z, 1 H), 7.54~7.50 (m, 1 H), 7.23~7.19 (m, 1 H), 6.97 (d, J=8.9 H z, 1 H), 5.03 (s, 2 H), 3.76 (t, J=5.0 H z, 4 H), 3.10 (t, J=7.3 H z, 2 H), 2.59 (t, J=5.0 H z, 4 H), 2.48 (t, J=7.3 H z, 2 H), 1.92 (q, J=7.7 H z, 2 H), 1.76~1.71 (m, 2 H)

Mass, m/e: 429 (M^+), 157 (base)

実施例4-13

実施例4-1と同様にして、3-アミノ-2-[4-(4-ピロロ[1, 2-a]キノキサリン-4-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-3H-キナゾリン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.24 (dd, J=1.2 H z, 7.7 H z, 1 H), 7.80 (m, 1 H), 7.75~7.73 (m, 1 H), 7.72 (dd, J=1.5 H z, 5.4 H z, 1 H), 7.67~7.66 (m, 1 H), 7.65~7.64 (m, 1 H), 7.46~7.43 (m, 1 H), 7.33~7.28 (m, 1 H), 7.27~7.23 (m, 1 H), 6.77 (dd, J=1.2 H z, 3.9 H z, 1 H), 6.75~6.73 (m, 1 H), 4.91 (s, 2 H), 3.82 (t, J=5.0 H z, 4 H), 3.08 (t, J=7.7 H z, 2 H), 2.65 (t, J=5.0 H z, 4 H), 2.50 (t, J=7.3 H z, 2 H), 1.91 (q, J=7.7 H z, 2 H), 1.77~1.69 (m, 2 H)

Mass, m/e: 429 (M^+), 157 (base)

実施例4-14

実施例4-1と同様にして、3-アミノ-2-[4-(4-ピロロ[1, 2-a]キノ

キサリン-4-イルピペラジン-1-イル) ブチル] -3H-ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 8.84 (dd, $J=1.5\text{ Hz}$, 4.2 Hz, 1H), 8.00 (dd, $J=1.5\text{ Hz}$, 6.1 Hz, 1H), 7.80 (dd, $J=1.5\text{ Hz}$, 2.7 Hz, 1H), 7.71 (dd, $J=1.5\text{ Hz}$, 8.1 Hz, 1H), 7.66 (dd, $J=1.5\text{ Hz}$, 3.1 Hz, 1H), 7.65~7.64 (m, 1H), 7.33~7.22 (m, 2H), 6.77~6.73 (m, 2H), 5.04 (s, 2H), 3.82 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 3.10 (t, $J=7.7\text{ Hz}$, 2H), 2.65 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 2.51 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H), 1.92 (q, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H), 1.73 (q, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H)

Mass, m/e: 468 (M^+), 196 (base)

実施例 4-15

実施例 4-1 と同様にして、3-アミノ-7-クロロ-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル) ブチル] -3H-キナゾリン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 8.16 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 7.88 (d, $J=8.9\text{ Hz}$, 1H), 7.69 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 7.67 (d, $J=1.9\text{ Hz}$, 1H), 7.58 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 7.52 (ddd, $J=1.5\text{ Hz}$, 6.9 Hz, 8.1 Hz, 1H), 7.43 (d, $J=1.9\text{ Hz}$, 1H), 7.38 (d, $J=2.3\text{ Hz}$, 1H), 7.21 (ddd, $J=1.2\text{ Hz}$, 6.9 Hz, 8.1 Hz, 1H), 6.97 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 4.89 (s, 2H), 3.76 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 3.06 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H), 2.58 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 2.48 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H), 1.90 (q, $J=7.7\text{ Hz}$, 2H), 1.71 (q, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H)

Mass, m/e: 462 (M^+), 157 (base)

実施例 4-16

実施例 4-1 と同様にして、3-アミノ-6-ブロモ-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル) ブチル] -3H-キナゾリン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 8.37 (d, $J=2.3\text{ Hz}$, 1H), 7.88 (d, $J=9.3\text{ Hz}$, 1H), 7.80 (dd, $J=2.3\text{ Hz}$, 8.9 Hz, 1H), 7.79 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 7.58 (d, $J=7.7\text{ Hz}$, 1H), 7.54~7.50 (m, 2H), 7.23~7.19 (m, 1H), 6.97 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 4.91 (s, 2H), 3.75 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 3.06 (t, $J=7.7\text{ Hz}$, 2H), 2.58 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 2.48 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H), 1.90 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H), 1.71 (t, $J=7.7\text{ Hz}$, 2H)

Mass, m/e: 506 (M^+), 157 (base)

実施例 4-17

実施例 4-1 と同様にして、3-アミノ-6, 7, 8-トリメトキシ-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル) ブチル] -3H-キナゾリン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 7.87 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 7.69 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 7.58 (dd, $J=1.2\text{ Hz}$, 8.5 Hz, 1H), 7.58 (ddd, $J=1.5\text{ Hz}$, 7.0 Hz, 8.5 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.21 (ddd, $J=1.2\text{ Hz}$, 6.9 Hz, 8.1 Hz, 1H), 6.97 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.08 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.75 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 3.07 (t, $J=7.7\text{ Hz}$, 2H), 2.58 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 2.47 (t, $J=7.7\text{ Hz}$, 2H), 1.92 (q, $J=7.7\text{ Hz}$, 2H), 1.72 (q, $J=7.7\text{ Hz}$, 2H)

Mass, m/e: 157 (base)

実施例4-18

実施例4-1と同様にして、3-アミノ-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-3H-チエノ[3, 2-d]ピリミジン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.88 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 7.76 (d, $J=5.0\text{ Hz}$, 1H), 7.69 (d, $J=7.3\text{ Hz}$, 1H), 7.58 (dd, $J=1.5\text{ Hz}$, 8.0 Hz , 1H), 7.52 (ddd, $J=1.5\text{ Hz}$, 6.9 Hz , 8.1 Hz , 1H), 7.27 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H), 7.21 (ddd, $J=1.2\text{ Hz}$, 6.9 Hz , 8.1 Hz , 1H), 6.97 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 4.94 (s, 2H), 3.75 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 3.08 (t, $J=7.7\text{ Hz}$, 2H), 2.58 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 2.47 (t, $J=7.7\text{ Hz}$, 2H), 1.89 (q, $J=7.7\text{ Hz}$, 2H), 1.71 (q, $J=7.7\text{ Hz}$, 2H)

Mass, m/e : 434 (M^+), 157 (base)

実施例4-19

実施例4-1と同様にして、3-アミノ-8-メチル-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-3H-キナゾリン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.08 (dd, $J=0.8\text{ Hz}$, 8.1 Hz , 1H), 7.88 (d, $J=8.9\text{ Hz}$, 1H), 7.69 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 7.58 (ddd, $J=1.5\text{ Hz}$, 6.2 Hz , 7.7 Hz , 1H), 7.52 (ddd, $J=1.5\text{ Hz}$, 6.9 Hz , 8.5 Hz , 1H), 7.32 (t, $J=7.7\text{ Hz}$, 1H), 7.23~7.19 (m, 1H), 6.97 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 4.88 (s, 2H), 3.76 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 3.07 (t, $J=7.7\text{ Hz}$, 2H), 2.59 (t, $J=5.4\text{ Hz}$, 4H), 2.50 (t, $J=7.7\text{ Hz}$, 2H), 1.95 (q, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H), 1.77~1.73 (m, 2H)

Mass, m/e : 442 (M^+), 157 (base)

実施例4-20

実施例4-1と同様にして、3-アミノ-6-メチル-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-3H-キナゾリン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.02 (s, 1H), 7.88 (d, $J=8.9\text{ Hz}$, 1H), 7.69 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 7.59~7.50 (m, 4H), 7.23~7.19 (m, 1H), 6.97 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 4.90 (s, 2H), 3.75 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 3.06 (t, $J=1.7\text{ Hz}$, 2H), 2.58 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 2.49~2.44 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 1.90 (q, $J=7.7\text{ Hz}$, 2H), 1.72 (q, $J=7.7\text{ Hz}$, 2H)

Mass, m/e : 442 (M^+), 157 (base)

実施例4-21

実施例4-1と同様にして、3-アミノ-5-メチル-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-3H-キナゾリン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.08 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 7.88 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 7.69 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 7.59~7.54 (m, 2H), 7.54~7.50 (m, 1H), 7.32 (t, $J=7.7\text{ Hz}$, 1H), 7.23~7.20 (m, 1H), 6.97 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 4.89 (s, 2H), 3.75 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 3.07 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.58 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 2.49 (t, $J=7.7\text{ Hz}$, 2H), 1.93 (q, $J=7.7\text{ Hz}$, 2H), 1.77~1.70 (m, 2H)

Mass, m/e : 442 (M^+), 157 (base)

実施例4-22

実施例4-1と同様にして、3-アミノ-2-[4-[4-(5-メトキシキノリン-

2-イル) ピペラジン-1-イル] ブチル] -3H-キナゾリン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.28 (d, $J=10.0\text{ Hz}$, 1H), 8.25~8.23 (m, 1H), 7.66 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 7.47~7.40 (m, 2H), 7.32 (ddd, $J=1.5\text{ Hz}$, 6.9 Hz, 8.5 Hz, 1H), 7.29 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 6.91 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 6.56 (d, $J=6.9\text{ Hz}$, 1H), 4.91 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.75 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 3.07 (t, $J=7.7\text{ Hz}$, 2H), 2.58 (t, $J=5.1\text{ Hz}$, 4H), 2.48 (t, $J=7.7\text{ Hz}$, 2H), 1.91 (q, $J=7.7\text{ Hz}$, 2H), 1.76~1.69 (m, 2H)

Mass, m/e : 458 (M^+), 187 (base)

実施例 4-23

実施例 4-1 と同様にして、3-アミノ-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル) ブチル] -3H-チエノ [2, 3-d] ピリミジン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.88 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 7.79 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 1H), 7.58 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.42 (d, $J=5.8$, 1H), 7.23~7.18 (m, 2H), 6.97 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 6.56 (d, $J=6.9\text{ Hz}$, 1H), 4.93 (s, 2H), 3.75 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 3.07 (t, $J=7.7\text{ Hz}$, 2H), 2.58 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 2.48 (t, $J=7.7\text{ Hz}$, 2H), 1.89~1.87 (m, 2H), 1.72~1.70 (m, 2H)

Mass, m/e : 434 (M^+), 157 (base)

実施例 4-24

実施例 4-1 と同様にして、3-アミノ-8-クロロ-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル) ブチル] -3H-キナゾリン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.16 (dd, $J=1.5\text{ Hz}$, 8.1 Hz, 1H), 7.88 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 7.81 (dd, $J=1.5\text{ Hz}$, 8.1 Hz, 1H), 7.69 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 7.58 (d, $J=7.7\text{ Hz}$, 1H), 7.52 (ddd, $J=1.5\text{ Hz}$, 6.9 Hz, 8.5 Hz, 1H), 7.38~7.34 (m, 1H), 7.23~7.19 (m, 1H), 6.97 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 4.93 (s, 2H), 3.76 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 3.12 (t, $J=7.7\text{ Hz}$, 2H), 2.60 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 2.50 (t, $J=7.7\text{ Hz}$, 2H), 1.95 (q, $J=7.7\text{ Hz}$, 2H), 1.75 (q, $J=7.7\text{ Hz}$, 2H)

Mass, m/e : 462 (M^+), 157 (base)

実施例 4-25

実施例 4-1 と同様にして、3-アミノ-5-クロロ-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル) ブチル] -3H-キナゾリン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.88 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 7.69 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 7.59~7.50 (m, 4H), 7.44 (dd, $J=2.7\text{ Hz}$, 6.6 Hz, 1H), 7.23~7.19 (m, 1H), 6.97 (d, $J=8.9\text{ Hz}$, 1H), 4.86 (s, 2H), 3.76 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 3.05 (t, $J=7.7\text{ Hz}$, 2H), 2.59 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 2.48 (t, $J=7.7\text{ Hz}$, 2H), 1.89 (q, $J=7.7\text{ Hz}$, 2H), 1.75~1.69 (m, 2H)

Mass, m/e : 462 (M^+), 157 (base)

実施例 4-26

実施例 4-1 と同様にして、3-アミノ-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル) ブチル] -3H-ベンゾ [g] キナゾリン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.87 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.05 (d, $J=7.7\text{ Hz}$, 1H), 7.97 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 7.88 (

d, $J=8.3\text{ Hz}$, 1H), 7.69 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 7.62~7.58 (m, 2H), 7.55~7.51 (m, 2H), 7.24~7.20 (m, 1H), 6.98 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 4.87 (s, 2H), 3.77 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 3.11 (t, $J=7.7\text{ Hz}$, 2H), 2.60 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 2.51 (t, $J=7.7\text{ Hz}$, 2H), 1.96 (q, $J=7.7\text{ Hz}$, 2H), 1.76 (q, $J=7.7\text{ Hz}$, 2H)

Mass, m/e: 478 (M^+), 157 (base)

実施例4-27

実施例4-1と同様にして、3-アミノ-8-フルオロ-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-3H-キナゾリン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.88 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 7.69 (d, $J=8.9\text{ Hz}$, 1H), 7.66~7.62 (m, 1H), 7.59 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 7.54~7.51 (m, 1H), 7.45 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 7.23~7.19 (m, 1H), 7.11~7.06 (m, 1H), 6.97 (d, $J=8.9\text{ Hz}$, 1H), 4.86 (s, 2H), 3.76 (br s, 4H), 3.06 (t, $J=7.7\text{ Hz}$, 2H), 2.59 (br s, 4H), 2.50~2.46 (m, 2H), 1.92~1.87 (m, 2H), 1.72~1.70 (m, 2H)

Mass, m/e: 446 (M^+), 157 (base)

実施例4-28

実施例4-1と同様にして、3-アミノ-5-ヒドラジノ-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-3H-キナゾリン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 9.15 (s, 2H), 7.88 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 7.69 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 7.58 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 7.55~7.50 (m, 2H), 7.23~7.19 (m, 1H), 7.00 (d, $J=7.3\text{ Hz}$, 1H), 6.97 (d, $J=8.9\text{ Hz}$, 1H), 6.87~6.85 (m, 1H), 4.73 (s, 2H), 3.76~3.74 (m, 4H), 3.63 (s, 2H), 3.00 (t, $J=7.7\text{ Hz}$, 2H), 2.58 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 2.47 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H), 1.87 (q, 2H), 1.72~1.68 (m, 2H)

Mass, m/e: 446 (M^+), 157 (base)

実施例4-29

実施例4-1と同様にして、3-アミノ-7-メチル-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-3H-キナゾリン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.11 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 7.88 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 7.69 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 7.58 (d, $J=7.0\text{ Hz}$, 1H), 7.52 (ddd, $J=1.5\text{ Hz}$, 6.9 Hz, 8.5 Hz, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.23~7.19 (m, 2H), 6.97 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 4.88 (s, 2H), 3.76 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 3.07~3.04 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.58 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 2.49~2.46 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 1.90 (q, $J=7.7\text{ Hz}$, 2H), 1.72 (q, $J=7.7\text{ Hz}$, 2H)

Mass, m/e: 442 (M^+), 157 (base)

実施例4-30

実施例4-1と同様にして、3-アミノ-5-メチル-4-オキソ-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-3,4-ジヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸エチルエステルを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.88 (d, $J=8.9\text{ Hz}$, 1H), 7.69 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 7.58 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 7.54~7.52 (m, 1H), 7.23~7.21 (m, 1H), 6.97 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 4.88 (s, 2H), 3.75 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 3.06 (t,

$J = 5.0 \text{ Hz}$, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.58 (t, $J = 5.0 \text{ Hz}$, 4H), 2.48~2.45 (m, 2H), 1.88~1.86 (m, 2H), 1.71~1.69 (m, 2H), 1.39 (t, $J = 6.9 \text{ Hz}$, 3H)
 Mass, m/e : 520 (M^+), 157 (base)

実施例 4-31

実施例 4-1 と同様にして、3-アミノ-2-[4-[4-(5-メトキシキノリン-2-イル)ピペラジン-1-イル]ブチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 8.28 (d, $J = 9.6 \text{ Hz}$, 1H), 7.44~7.40 (m, 1H), 7.28 (d, $J = 7.7 \text{ Hz}$, 1H), 6.92 (d, $J = 9.2 \text{ Hz}$, 1H), 6.58 (d, $J = 7.3 \text{ Hz}$, 1H), 4.94 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.75 (t, $J = 5.0 \text{ Hz}$, 4H), 2.94~2.90 (s, 3H), 2.60~2.55 (m, 6H), 2.44 (t, $J = 7.7 \text{ Hz}$, 2H), 1.83~1.60 (m, 8H)
 Mass, m/e : 462 (M^+), 187 (base)

実施例 4-32

実施例 4-1 と同様にして、3-アミノ-6-フェニル-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 7.88 (d, $J = 8.8 \text{ Hz}$, 1H), 7.79 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 1H), 7.58 (d, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 1H), 7.52 (ddd, $J = 1.2 \text{ Hz}$, 6.9 Hz, 8.1 Hz, 1H), 7.34~7.19 (m, 6H), 6.98 (d, $J = 9.2 \text{ Hz}$, 1H), 4.96 (s, 2H), 3.76 (t, $J = 5.0 \text{ Hz}$, 4H), 2.95 (t, $J = 7.7 \text{ Hz}$, 2H), 2.75 (m, 2H), 2.58 (t, $J = 5.0 \text{ Hz}$, 4H), 2.46 (t, $J = 7.3 \text{ Hz}$, 2H), 2.16~2.12 (m, 1H), 1.96~1.61 (m, 8H)
 Mass, m/e : 508 (M^+), 157 (base)

実施例 4-33

実施例 4-1 と同様にして、3-アミノ-2-[4-[4-(4,8-ジメチルキノリン-2-イル)ピペラジン-1-イル]ブチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 7.63 (d, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 1H), 7.40 (d, $J = 6.9 \text{ Hz}$, 1H), 7.15~7.12 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.95 (s, 2H), 3.75 (t, $J = 5.0 \text{ Hz}$, 4H), 2.93 (t, $J = 7.7 \text{ Hz}$, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.60~2.56 (m, 6H), 2.58 (s, 3H), 2.53~2.50 (m, 2H), 2.44 (t, $J = 7.3 \text{ Hz}$, 2H), 1.84~1.61 (m, 8H)
 Mass, m/e : 460 (M^+), 185 (base)

実施例 4-34

実施例 4-1 と同様にして、3-アミノ-2-[4-[4-(4,8-ジメチルキノリン-2-イル)ピペラジン-1-イル]ブチル]-3H-キナゾリン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 8.24 (dd, $J = 1.2 \text{ Hz}$, 8.1 Hz, 1H), 7.76~7.71 (m, 1H), 7.66 (d, $J = 7.7 \text{ Hz}$, 1H), 7.62 (d, $J = 7.7 \text{ Hz}$, 1H), 7.47~7.43 (m, 1H), 7.40 (d, $J = 6.9 \text{ Hz}$, 1H), 7.15~7.12 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.92 (s, 2H), 3.75 (t, $J = 5.0 \text{ Hz}$, 4H), 3.08 (t, $J = 7.7 \text{ Hz}$, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.60~2.58 (m, 4H), 2.58 (s, 3H), 2.48 (t, $J = 7.7 \text{ Hz}$, 2H), 1.93~1.87 (m, 2H), 1.75~1.71 (m, 2H)
 Mass, m/e : 456 (M^+), 185 (base)

実施例 4-35

実施例 4-1 と同様にして、3-アミノ-5, 6-ジメチル-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル) ブチル]-3H-チエノ [2, 3-d] ピリミジン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.88 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 7.79 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 7.58 (dd, $J=1.2\text{ Hz}$, 8.1 Hz, 1H), 7.52 (ddd, $J=1.5\text{ Hz}$, 6.9 Hz, 8.5 Hz, 1H), 7.23~7.19 (m, 1H), 6.97 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 4.88 (s, 2H), 3.76 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 3.04 (t, $J=7.7\text{ Hz}$, 2H), 2.57 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 2.46~2.44 (m, 2H), 2.46 (d, $J=0.8\text{ Hz}$, 3H), 2.37 (d, $J=0.8\text{ Hz}$, 3H), 1.88~1.82 (m, 2H), 1.72~1.66 (m, 2H)

Mass, m/e : 462 (M^+), 157 (base)

実施例 4-36

実施例 4-1 と同様にして、3-アミノ-8-メチル-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル) ブチル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.88 (d, $J=8.9\text{ Hz}$, 1H), 7.69 (d, $J=7.7\text{ Hz}$, 1H), 7.58 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 7.54~7.50 (m, 1H), 7.23~7.19 (m, 1H), 6.97 (d, $J=9.0\text{ Hz}$, 1H), 4.92 (s, 2H), 3.75 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 2.92 (t, $J=7.7\text{ Hz}$, 2H), 2.66~2.65 (m, 1H), 2.57 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 2.56~2.40 (m, 4H), 1.87~1.57 (m, 11H)

Mass, m/e : 446 (M^+), 157 (base)

実施例 4-37

実施例 4-1 と同様にして、3-アミノ-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル) ブチル]-5, 5a, 6, 7, 8, 9, 9a, 10-オクタヒドロ-3H-ベンゾ [g] キナゾリン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.88 (d, $J=8.9\text{ Hz}$, 1H), 7.69 (d, $J=8.9\text{ Hz}$, 1H), 7.58 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 7.52 (ddd, $J=1.5\text{ Hz}$, 6.9 Hz, 8.5 Hz, 1H), 7.23~7.19 (m, 1H), 6.97 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 4.93 (s, 2H), 3.75 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 2.95~2.90 (m, 2H), 2.64~2.57 (m, 8H), 2.45 (t, $J=7.7\text{ Hz}$, 2H), 2.04~1.98 (m, 2H), 1.83~1.40 (m, 14H)

Mass, m/e : 486 (M^+), 157 (base)

実施例 4-38

実施例 4-1 と同様にして、3-アミノ-5, 7-ジメチル-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル) ブチル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.88 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 7.69 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 7.58 (d, $J=7.7\text{ Hz}$, 1H), 7.54~7.50 (m, 1H), 7.23~7.19 (m, 1H), 6.97 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 4.93 (s, 2H), 3.75 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 2.91 (t, $J=7.7\text{ Hz}$, 2H), 2.57 (m, 6H), 2.44 (t, $J=7.7\text{ Hz}$, 2H), 2.27~2.22 (m, 1H), 2.03~1.98 (m, 1H), 1.84~1.63 (m, 6H), 1.30 (d, $J=6.6\text{ Hz}$, 3H), 1.03 (d, $J=6.6\text{ Hz}$, 3H)

Mass, m/e : 460 (M^+), 157 (base)

実施例 4-39

実施例 4-1 と同様にして、3-アミノ-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-5, 6, 7-トリヒドロ-3H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.88 (d, $J=9.3\text{ Hz}$, 1H), 7.69 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 7.58 (d, $J=7.7\text{ Hz}$, 1H), 7.52 (ddd, $J=1.5\text{ Hz}$, 6.9 Hz, 8.5 Hz, 1H), 7.21 (ddd, $J=1.2\text{ Hz}$, 7.0 Hz, 8.1 Hz, 1H), 6.97 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 4.97 (s, 2H), 3.75 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 2.97 (t, $J=7.7\text{ Hz}$, 2H), 2.86~2.80 (m, 4H), 2.57 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 2.45 (t, $J=7.5\text{ Hz}$, 2H), 2.08 (t, $J=7.7\text{ Hz}$, 2H), 1.84~1.78 (m, 2H), 1.70~1.61 (m, 2H)
Mass, m/e: 418 (M^+), 402, 157 (base)

実施例 4-40

実施例 4-1 と同様にして、3-アミノ-8-メトキシ-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-3H-キナゾリン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.87 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 7.81 (dd, $J=0.8\text{ Hz}$, 8.1 Hz, 1H), 7.69 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 1H), 7.58 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 7.52 (ddd, $J=1.5\text{ Hz}$, 6.9 Hz, 8.5 Hz, 1H), 7.39~7.36 (m, 1H), 7.22~7.20 (m, 1H), 7.17 (d, $J=6.9\text{ Hz}$, 1H), 6.97 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.75 (t, $J=4.6\text{ Hz}$, 4H), 3.12 (t, $J=8.1\text{ Hz}$, 2H), 2.58 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 2.47 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H), 1.94~1.86 (m, 2H), 1.75~1.68 (m, 2H)

Mass, m/e: 458 (M^+), 442, 157 (base)

実施例 4-41

実施例 4-1 と同様にして、3-アミノ-6, 7-ジメトキシ-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-3H-キナゾリン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.88 (d, $J=9.3\text{ Hz}$, 1H), 7.69 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 7.59 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.52 (ddd, $J=1.5\text{ Hz}$, 6.9 Hz, 8.5 Hz, 1H), 7.22 (ddd, $J=1.2\text{ Hz}$, 6.9 Hz, 8.1 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.97 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 4.90 (s, 2H), 3.99 (br s, 6H), 3.75 (m, 4H), 3.05 (t, $J=7.7\text{ Hz}$, 2H), 2.63 (m, 4H), 2.51 (t, $J=6.9\text{ Hz}$, 2H), 1.92~1.86 (m, 2H), 1.78~1.71 (m, 2H)

Mass, m/e: 488 (M^+), 472, 157 (base)

実施例 4-42

実施例 4-1 と同様にして、3-アミノ-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-5, 6, 7, 8, 9-ペンタヒドロ-3H-シクロヘプタ[d]ピリミジン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.88 (d, $J=9.3\text{ Hz}$, 1H), 7.69 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 7.58 (d, $J=9.1\text{ Hz}$, 1H), 7.52 (ddd, $J=1.2\text{ Hz}$, 6.9 Hz, 8.1 Hz, 1H), 7.22~7.20 (m, 1H), 6.97 (d, $J=9.3\text{ Hz}$, 1H), 5.00 (s, 2H), 3.75 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 2.91 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H), 2.75 (t, $J=8.5\text{ Hz}$, 2H), 2.58 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 2.45 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H), 1.83~1.78 (m, 4H), 1.70~1.60 (m, 6H)

Mass, m/e: 446 (M^+), 430, 157 (base)

実施例 4-43

実施例 4-1 と同様にして、4-アミノ-12-メチル-5-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-4,6,12-トリアザ-トリシクロ[7.2.1.0^{2,7}]ドデカ-2(7),5-ジエン-3-オンを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.87 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.69 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.58 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.53~7.50 (m, 1H), 7.23~7.21 (m, 1H), 6.95 (d, J=9.2 Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 3.74 (t, J=5.0 Hz, 4H), 3.11 (s, 3H), 2.87 (t, J=5.3 Hz, 4H), 2.56~2.53 (m, 4H), 2.45~2.37 (m, 4H), 2.06~1.54 (m, 8H)
Mass, m/e: 281, 255, 171, 157 (base), 145, 128

実施例 4-44

ステップ 4-44-A: 実施例 4-1 と同様にして、3-アミノ-6-tert-ブトキシカルボニル-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-3H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-オンを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.88 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.69 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.58 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.52 (ddd, J=1.5 Hz, 6.9 Hz, 8.5 Hz, 1H), 7.21 (ddd, J=1.2 Hz, 7.0 Hz, 8.1 Hz, 1H), 6.97 (d, J=8.8 Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 3.75 (t, J=5.0 Hz, 4H), 3.65 (t, J=5.7 Hz, 2H), 2.95 (t, J=7.7 Hz, 2H), 2.57 (t, J=5.0 Hz, 4H), 2.45 (t, J=7.4 Hz, 2H), 1.84~1.77 (m, 2H), 1.70~1.64 (m, 2H), 1.48 (s, 9H)
Mass, m/e: 533 (M⁺), 433, 157 (base)

ステップ 4-44-B: 上記ステップ 4-44-A で合成した 3-アミノ-6-tert-ブトキシカルボニル-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-3H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-オン 53 mg を 4 規定塩酸ジオキサン溶液 10 ml に加え、室温にて 18 時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=9:1)で精製し、3-アミノ-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-3H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-オン 39 mg (90%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.88 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.69 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.58 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.52 (ddd, J=1.5 Hz, 6.9 Hz, 8.5 Hz, 1H), 7.23~7.17 (m, 1H), 6.97 (d, J=9.3 Hz, 1H), 4.95 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.75 (t, J=4.6 Hz, 4H), 3.10 (t, J=5.8 Hz, 2H), 2.95 (t, J=7.7 Hz, 2H), 2.62 (t, J=5.8 Hz, 2H), 2.58 (t, J=5.2 Hz, 4H), 2.45 (t, J=7.4 Hz, 2H), 2.35 (s, 1H), 1.83~1.79 (m, 2H), 1.69~1.64 (m, 2H)
Mass, m/e: 433 (M⁺, base), 417, 157

実施例 4-45

実施例 4-1 と同様にして、3-アミノ-2-[3-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)プロピル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オンを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.88 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.69 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.58 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.54~7.50 (m, 1H), 7.24~7.20 (m, 1H), 6.95 (d, J=9.2 Hz, 1H), 5.57 (s, 2H), 3.70 (t, J=5.0 Hz, 4H), 3.01~2.

9.8 (m, 2H), 2.61~2.50 (m, 8H), 2.47~2.44 (m, 2H),
2.05 (q, J=6.9 Hz, 2H), 1.82~1.70 (m, 4H)
Mass, m/e: 418 (M⁺), 157 (base)

実施例 4-46

実施例 4-1 と同様にして、3-アミノ-2-[2-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)エチル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オンを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.89 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.69 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.69 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.52 (ddd, J=1.5 Hz, 6.9 Hz, 8.5 Hz, 1H), 7.24~7.20 (m, 1H), 6.96 (d, J=9.2 Hz, 1H), 5.71 (s, 2H), 3.72 (t, J=5.0 Hz, 4H), 3.14 (t, J=6.5 Hz, 2H), 2.86 (t, J=6.5 Hz, 2H), 2.69 (t, J=5.0 Hz, 4H), 2.59 (t, J=6.2 Hz, 2H), 2.53 (t, J=6.2 Hz, 2H), 1.81~1.72 (m, 4H)
Mass, m/e: 404 (M⁺), 157 (base)

実施例 4-47

実施例 4-1 と同様にして、3-アミノ-2-[5-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ペンチル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オンを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.87 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.69 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.58 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.54~7.50 (m, 1H), 7.23~7.19 (m, 1H), 6.97 (d, J=8.9 Hz, 1H), 4.86 (s, 2H), 3.75 (t, J=5.0 Hz, 4H), 2.89 (t, J=7.7 Hz, 2H), 2.60~2.55 (m, 6H), 2.53~2.50 (m, 2H), 2.40 (t, J=7.7 Hz, 2H), 1.81~1.71 (m, 6H), 1.64~1.57 (m, 2H), 1.50~1.44 (m, 2H)
Mass, m/e: 446 (M⁺), 157 (base)

実施例 4-48

実施例 4-1 と同様にして、3-アミノ-7-tert-ブチルオキシカルボニル-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-ピリド[4', 3':4, 5]チエノ[2, 3-d]ピリミジン-4-オンを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.88 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.69 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.56~7.60 (m, 1H), 7.52 (ddd, J=1.5 Hz, 6.9 Hz, 8.5 Hz, 1H), 7.21 (ddd, J=1.5 Hz, 6.9 Hz, 8.5 Hz, 1H), 6.97 (d, J=9.3 Hz, 1H), 4.88 (s, 2H), 4.60 (br s, 2H), 3.68~3.78 (m, 6H), 3.00~3.12 (m, 4H), 2.55~2.60 (m, 4H), 2.46 (t, J=7.0 Hz, 2H), 1.82~1.91 (m, 2H), 1.66~1.73 (m, 2H), 1.48 (s, 9H)

Mass, m/e: 589 (M⁺), 489, 445, 157 (base)

実施例 4-49

実施例 4-1 と同様にして、7-アセチル-3-アミノ-2-[4-(4-キノリン-2-イル)ブチル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-ピリド[4', 3':4, 5]チエノ[2, 3-d]ピリミジン-4-オンを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.88 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.69 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.58 (dd, J=1.1 Hz, 8.5 Hz, 1H), 7.52 (ddd, J=1.1 Hz, 6.9 Hz, 8.5 Hz, 1H), 7.22 (ddd, J=1.1 Hz, 6.9 Hz, 8.5 Hz, 1H), 6.97 (d, J=9.2 Hz, 1H), 4.90 (br s, 2H), 4.79 (s, 2H), 3.72~3.80 (m, 1H)

, 6H), 3.13~3.18 (m, 2H), 3.04 (t, J=7.0 Hz, 4H), 2.60 (t, J=5.0 Hz, 4H), 2.48 (t, J=7.0 Hz, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.87 (q, J=7.0 Hz, 2H), 1.70 (q, J=7.0 Hz, 2H)

Mass, m/e: 531 (M⁺), 387, 157 (base)

実施例 4-50

実施例 4-1 と同様にして、3-アミノ-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-ベンゾ[4, 5]チエノ[2, 3-d]ピリミジン-4-オンを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.88 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.69 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.58 (dd, J=1.5 Hz, 8.5 Hz, 1H), 7.51 (ddd, J=1.5 Hz, 6.9 Hz, 8.5 Hz, 1H), 7.21 (ddd, J=1.5 Hz, 6.9 Hz, 8.5 Hz, 1H), 6.97 (d, J=9.2 Hz, 1H), 4.87 (s, 2H), 3.73~3.79 (m, 4H), 2.96~3.05 (m, 4H), 2.75 (t, J=5.9 Hz, 2H), 2.58 (br s, 4H), 2.46 (t, J=7.3 Hz, 2H), 1.81~1.92 (m, 6H), 1.65~1.74 (m, 2H)

Mass, m/e: 488 (M⁺), 472, 344, 157 (base)

実施例 4-51

実施例 4-1 と同様にして、7-アセチル-3-アミノ-2-[4-[4-(4-フェニルキノリン-2-イル)ピペラジン-1-イル]ブチル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-ピリド[4', 3':4, 5]チエノ[2, 3-d]ピリミジン-4-オンを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.75~7.77 (m, 2H), 7.70 (dd, J=3.1 Hz, 5.2 Hz, 1H), 7.61 (dd, J=1.1 Hz, 8.5 Hz, 2), 7.45~7.56 (m, 4H), 7.16 (ddd, J=1.1 Hz, 6.9 Hz, 8.5 Hz, 1H), 4.90 (s, 2H), 3.71~3.83 (m, 6H), 3.15 (t, J=5.7 Hz, 2H), 3.04 (t, J=7.7 Hz, 4H), 2.58 (t, J=5.0 Hz, 4H), 2.46 (t, J=7.7 Hz, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.87 (q, J=7.7 Hz, 2H), 1.62~1.74 (m, 2H)

Mass, m/e: 607 (M⁺), 279, 149 (base)

実施例 4-52

実施例 4-1 と同様にして、3-アミノ-6-クロロ-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-3H-キナゾリン-4-オンを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.19 (d, J=2.3 Hz, 1H), 7.87 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.68 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.66 (dd, J=2.3 Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.60 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.56~7.59 (m, 1H), 7.52 (ddd, J=1.5 Hz, 6.9 Hz, 8.5 Hz, 1H), 7.21 (ddd, J=1.5 Hz, 6.9 Hz, 8.5 Hz, 1H), 6.96 (d, J=9.2 Hz, 1H), 4.90 (br s, 2H), 3.75 (t, J=5.0 Hz, 4H), 3.05 (t, J=7.4 Hz, 2H), 2.58 (t, J=5.0 Hz, 4H), 2.47 (t, J=7.4 Hz, 2H), 1.89 (q, J=7.4 Hz, 2H), 1.71 (q, J=7.4 Hz, 2H)

Mass, m/e: 462 (M⁺), 446, 157 (base)

実施例 4-53

実施例 4-1 と同様にして、3-アミノ-6-メトキシ-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-3H-キナゾリン-4-オンを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.88 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.69 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.59~7.61 (m, 1H), 7.58 (d, J=2.7 Hz, 1H), 7.52 (ddd, J=1.5 Hz, 6.9 Hz, 8.5 Hz, 1H)

, 7.34 (d, $J=3.0\text{ Hz}$, 1H), 7.32 (d, $J=2.7\text{ Hz}$, 1H), 7.21 (ddd, $J=1.5\text{ Hz}$, 6.9 Hz, 8.5 Hz, 1H), 6.97 (d, $J=1.5\text{ Hz}$, 1H), 4.92 (s, 2H), 3.19 (s, 3H), 3.73~3.77 (4H, m), 3.05 (t, $J=7.7\text{ Hz}$, 2H), 2.58 (t, $J=7.7\text{ Hz}$, 1H), 1.89 (q, $J=7.7\text{ Hz}$, 1H), 1.71 (q, $J=7.7\text{ Hz}$, 1H)

Mass, m/e : 458 (M^+), 442, 157 (base)

実施例4-54

実施例4-1と同様にして、3-アミノ-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-7-トリフルオロメチル-3H-キナゾリノン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.35 (d, $J=8.9\text{ Hz}$, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.87 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 7.67 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 7.65 (dd, $J=1.5\text{ Hz}$, 8.5 Hz, 1H), 7.58 (dd, $J=0.8\text{ Hz}$, 7.7 Hz, 1H), 7.52 (ddd, $J=1.5\text{ Hz}$, 7.0 Hz, 8.5 Hz, 1H), 7.21 (ddd, $J=1.5\text{ Hz}$, 7.0 Hz, 8.5 Hz, 1H), 6.96 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 4.95 (s, 2H), 3.75 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 3.09 (t, $J=7.7\text{ Hz}$, 2H), 2.59 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 2.49 (t, $J=7.7\text{ Hz}$, 2H), 1.92 (q, $J=7.7\text{ Hz}$, 2H), 1.72 (q, $J=7.7\text{ Hz}$, 2H)

Mass, m/e : 496 (M^+), 480, 157

実施例4-55

実施例4-1と同様にして、3-アミノ-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-3H-ピリド[3', 2'-4, 5]チエノ[3, 2-d]ピリジン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.75 (dd, $J=1.5\text{ Hz}$, 4.5 Hz, 1H), 8.54 (dd, $J=1.5\text{ Hz}$, 8.1 Hz, 1H), 7.87 (d, $J=8.9\text{ Hz}$, 1H), 7.67 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 7.56~7.60 (m, 1H), 7.52 (ddd, $J=1.5\text{ Hz}$, 7.0 Hz, 8.5 Hz, 1H), 7.45 (dd, $J=4.6\text{ Hz}$, 8.1 Hz, 1H), 7.21 (ddd, $J=1.5\text{ Hz}$, 7.0 Hz, 8.5 Hz, 1H), 6.96 (d, $J=8.9\text{ Hz}$, 1H), 5.09 (s, 2H), 3.71~3.79 (m, 4H), 3.14 (t, $J=7.7\text{ Hz}$, 2H), 2.59 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 2.50 (t, $J=7.7\text{ Hz}$, 2H), 1.95 (q, $J=7.7\text{ Hz}$, 2H), 1.74 (q, $J=7.7\text{ Hz}$, 2H)

Mass, m/e : 485 (M^+), 470, 341, 157 (base)

実施例4-56

実施例4-1と同様にして、3-アミノ-6-フルオロ-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-3H-キナゾリン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.89 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 7.87 (dd, $J=2.7\text{ Hz}$, 8.5 Hz, 1H), 7.72~7.65 (m, 2H), 7.59 (dd, $J=1.2\text{ Hz}$, 8.1 Hz, 1H), 7.53 (ddd, $J=1.5\text{ Hz}$, 6.9 Hz, 8.5 Hz, 1H), 7.46 (dt, $J=2.7\text{ Hz}$, 8.5 Hz, 1H), 7.22 (ddd, $J=1.2\text{ Hz}$, 6.9 Hz, 8.1 Hz, 1H), 6.98 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 4.92 (s, 2H), 3.76 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 3.07 (t, $J=7.7\text{ Hz}$, 2H), 2.59 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 2.49 (t, $J=7.7\text{ Hz}$, 2H), 1.91 (q, $J=7.7\text{ Hz}$, 2H), 1.73 (q, $J=7.7\text{ Hz}$, 2H)

Mass, m/e : 446 (M^+), 157 (base)

実施例4-57

実施例4-1と同様にして、3-アミノ-7-フルオロ-2-[4-(4-キノリン-

2-イルピペラジン-1-イル) ブチル] -3H-キナゾリン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.25 (dd, $J=6.2\text{ Hz}$, 8.9 Hz, 1H), 7.89 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 7.70 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 7.59 (dd, $J=1.2\text{ Hz}$, 8.1 Hz, 1H), 7.53 (ddd, $J=1.5\text{ Hz}$, 6.9 Hz, 8.5 Hz, 1H), 7.31 (dd, $J=2.7\text{ Hz}$, 9.6 Hz, 1H), 7.22 (ddd, $J=1.2\text{ Hz}$, 6.9 Hz, 8.1 Hz, 1H), 7.16 (dt, $J=2.3\text{ Hz}$, 8.9 Hz, 1H), 6.98 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 4.89 (s, 2H), 3.76 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 3.07 (t, $J=7.7\text{ Hz}$, 2H), 2.59 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 2.49 (t, $J=7.7\text{ Hz}$, 2H), 1.91 (q, $J=7.7\text{ Hz}$, 2H), 1.73 (q, $J=7.7\text{ Hz}$, 2H)

Mass, m/e : 446 (M^+), 157 (base)

実施例 4-58

実施例 4-1 と同様にして、3-アミノ-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル) ブチル] -3H-チエノ [3, 4-d] ピリミジン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.02 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 7.69 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 7.58~7.48 (m, 2H), 7.35~7.28 (m, 2H), 7.25~7.18 (m, 2H), 5.51 (br s, 2H), 3.68 (br s, 4H), 3.27 (br s, 2H), 2.53~2.24 (m, 6H), 1.68~1.49 (m, 4H)

Mass, m/e : 434 (M^+), 157 (base)

実施例 4-59

実施例 4-1 と同様にして、3-アミノ-7-メチル-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル) ブチル] -5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.89 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 7.70 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 7.59 (dd, $J=1.2\text{ Hz}$, 8.1 Hz, 1H), 7.53 (ddd, $J=1.5\text{ Hz}$, 6.9 Hz, 8.5 Hz, 1H), 7.22 (ddd, $J=1.2\text{ Hz}$, 6.9 Hz, 8.1 Hz, 1H), 6.98 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 4.95 (s, 2H), 3.76 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 2.93 (t, $J=6.9\text{ Hz}$, 2H), 2.74~2.63 (m, 2H), 2.58 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 2.49~2.37 (m, 3H), 2.28~2.18 (m, 1H), 1.92~1.75 (m, 4H), 1.72~1.59 (m, 2H), 1.34~1.22 (m, 1H), 1.06 (d, $J=6.6\text{ Hz}$, 3H)

Mass, m/e : 446 (M^+), 157 (base)

実施例 4-60

実施例 4-1 と同様にして、3-アミノ-6-メチル-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル) ブチル] -5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.89 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 7.70 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 7.59 (dd, $J=1.2\text{ Hz}$, 8.1 Hz, 1H), 7.53 (ddd, $J=1.5\text{ Hz}$, 6.9 Hz, 8.5 Hz, 1H), 7.22 (ddd, $J=1.2\text{ Hz}$, 6.9 Hz, 8.1 Hz, 1H), 6.98 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 4.95 (s, 2H), 3.76 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 2.93 (t, $J=7.7\text{ Hz}$, 2H), 2.77~2.69 (m, 1H), 2.67~2.60 (m, 2H), 2.58 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 2.45 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H), 2.09~1.98 (m, 1H), 1.92~1.62 (m, 6H), 1.45~1.32 (m, 1H), 1.08 (d, $J=6.6\text{ Hz}$, 3H)

Mass, m/e : 446 (M^+), 157 (base)

実施例 4-61

実施例4-1と同様にして、3-アミノ-6-エチル-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.89 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 7.70 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 7.59 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 7.53 (t, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 7.22 (t, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 6.98 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 4.95 (s, 2H), 3.76 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 2.93 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H), 2.80~2.72 (m, 1H), 2.66~2.53 (m, 6H), 2.45 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H), 2.09~1.98 (m, 1H), 1.98~1.89 (m, 1H), 1.81 (q, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H), 1.72~1.30 (m, 6H), 0.98 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 3H)
Mass, m/e : 460 (M^+), 157 (base)

実施例4-62

実施例4-1と同様にして、3-アミノ-6,7-ジメチル-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.89 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 7.70 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 7.59 (dd, $J=1.2\text{ Hz}$, 8.1 Hz, 1H), 7.53 (ddd, $J=1.5\text{ Hz}$, 6.9 Hz, 8.1 Hz, 1H), 7.22 (ddd, $J=1.2\text{ Hz}$, 6.9 Hz, 8.1 Hz, 1H), 6.98 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 4.95 (s, 2H), 3.76 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 3.00~2.86 (m, 2H), 2.73~2.52 (m, 6H), 2.45 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H), 2.40~2.25 (m, 2H), 2.04~1.90 (m, 2H), 1.86~1.76 (m, 2H), 1.73~1.59 (m, 2H), 0.95~0.89 (m, 6H)

Mass, m/e : 460 (M^+), 157 (base)

実施例4-63

実施例4-1と同様にして、3-アミノ-6-tert-ブチル-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.89 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 7.70 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 7.59 (dd, $J=1.2\text{ Hz}$, 8.1 Hz, 1H), 7.53 (ddd, $J=1.5\text{ Hz}$, 6.9 Hz, 8.5 Hz, 1H), 7.22 (ddd, $J=1.2\text{ Hz}$, 6.9 Hz, 8.1 Hz, 1H), 6.98 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 4.96 (s, 2H), 3.76 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 2.94 (t, $J=7.7\text{ Hz}$, 2H), 2.76~2.54 (m, 7H), 2.45 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H), 2.20~2.10 (m, 1H), 2.04~1.96 (m, 1H), 1.86~1.76 (m, 2H), 1.72~1.57 (m, 2H), 1.39~1.23 (m, 2H), 0.96 (s, 9H)

Mass, m/e : 488 (M^+), 157 (base)

実施例4-64

実施例4-1と同様にして、3-アミノ-5,7,7-トリメチル-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.89 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 7.70 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 7.59 (dd, $J=1.2\text{ Hz}$, 8.1 Hz, 1H), 7.53 (ddd, $J=1.5\text{ Hz}$, 6.9 Hz, 8.5 Hz, 1H), 7.22 (ddd, $J=1.2\text{ Hz}$, 6.9 Hz, 8.1 Hz, 1H), 6.98 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 4.94 (s, 2H), 3.76 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 3.00~2.80 (m, 3H), 2.58 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 2.52~2.42 (m

, 3 H), 2.32~2.25 (m, 1 H), 1.87~1.62 (m, 5 H), 1.33 (d, J=6.6 Hz, 3 H), 1.23~1.15 (m, 1 H), 1.06 (s, 3 H), 0.85 (s, 3 H)
 Mass, m/e: 474 (M⁺), 157 (base)

実施例4-65

実施例4-1と同様にして、3-アミノ-2-[4-(4-ベンゾチアゾール-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オンを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.60 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 7.55 (d, J=8.1 Hz, 1 H), 7.32~7.27 (m, 1 H), 7.10~7.04 (m, 1 H), 4.90 (s, 2 H), 3.65 (t, J=5.0 Hz, 4 H), 2.92 (t, J=7.7 Hz, 2 H), 2.62~2.49 (m, 8 H), 2.45 (t, J=7.3 Hz, 2 H), 1.85~1.60 (m, 8 H)
 Mass, m/e: 438 (M⁺), 422 (base)

実施例4-66

実施例4-1と同様にして、3-アミノ-6, 6-エチレンジオキシ-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オンを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.89 (d, J=9.2 Hz, 1 H), 7.70 (d, J=8.1 Hz, 1 H), 7.59 (dd, J=1.2 Hz, 7.7 Hz, 1 H), 7.53 (ddd, J=1.5 Hz, 6.9 Hz, 8.1 Hz, 1 H), 7.22 (ddd, J=1.2 Hz, 6.9 Hz, 8.1 Hz, 1 H), 6.98 (d, J=9.2 Hz, 1 H), 4.94 (s, 2 H), 4.07~3.98 (m, 4 H), 3.76 (t, J=5.0 Hz, 4 H), 2.94 (t, J=7.7 Hz, 2 H), 2.85 (t, J=6.9 Hz, 2 H), 2.75 (s, 2 H), 2.58 (t, J=5.0 Hz, 4 H), 2.45 (t, J=7.3 Hz, 2 H), 1.96 (t, J=6.9 Hz, 2 H), 1.80 (q, J=7.7 Hz, 2 H), 1.72~1.59 (m, 2 H)
 Mass, m/e: 490 (M⁺), 157 (base)

実施例4-67

実施例4-66で合成した3-アミノ-6, 6-エチレンジオキシ-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オン229mg及びピリジニウム p-トルエンスルホン酸59mgをアセトン29ml及び水1mlの混合溶液に加え、112時間加熱還流した。冷却後、塩化メチレンで抽出し、水洗して無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール:塩化メチレン=1:9)で精製し、6, 6-エチレンジオキシ-3-イソプロピリデンアミノ-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オン194mg (78%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.89 (d, J=9.2 Hz, 1 H), 7.70 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 7.59 (dd, J=1.2 Hz, 8.5 Hz, 1 H), 7.53 (ddd, J=1.5 Hz, 6.9 Hz, 8.5 Hz, 1 H), 7.22 (ddd, J=1.2 Hz, 6.9 Hz, 8.1 Hz, 1 H), 6.98 (d, J=9.2 Hz, 1 H), 4.08~3.99 (m, 4 H), 3.76 (t, J=5.0 Hz, 4 H), 2.86 (t, J=6.6 Hz, 2 H), 2.75 (br s, 2 H), 2.63 (t, J=7.3 Hz, 2 H), 2.57 (t, J=5.0 Hz, 4 H), 2.45~2.37 (m, 2 H), 1.97 (t, J=6.9 Hz, 2 H), 1.66~1.57 (m, 2 H), 1.59 (s, 6 H), 1.31~1.24 (m, 2 H)
 Mass, m/e: 530 (M⁺), 157 (base)

実施例4-68

水素化ホウ素ナトリウム300mgをメタノール10mlに加え、この混合物に氷冷下

$$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)} \delta: 7.89 (\text{d}, J=9.2 \text{ Hz}, 1\text{H}), 7.70 (\text{d}, J=8.5 \text{ Hz}, 1\text{H}), 7.59 (\text{dd}, J=1.2 \text{ Hz}, 8.1 \text{ Hz}, 1\text{H}), 7.53 (\text{ddd}, J=1.5 \text{ Hz}, 6.9 \text{ Hz}, 8.5 \text{ Hz}, 1\text{H}), 7.22 (\text{ddd}, J=1.2 \text{ Hz}, 6.9 \text{ Hz}, 8.1 \text{ Hz}, 1\text{H}), 6.98 (\text{d}, J=9.2 \text{ Hz}, 1\text{H}), 5.33 (\text{d}, J=4.6 \text{ Hz}, 1\text{H}), 4.09 \sim 3.99 (\text{m}, 4\text{H}), 3.76 (\text{t}, J=5.0 \text{ Hz}, 4\text{H}), 3.41 \sim 3.32 (\text{m}, 1\text{H}), 2.84 (\text{t}, J=6.6 \text{ Hz}, 2\text{H}), 2.74 (\text{s}, 2\text{H}), 2.58 (\text{t}, J=5.0 \text{ Hz}, 4\text{H}), 2.43 (\text{t}, J=7.3 \text{ Hz}, 2\text{H}), 1.96 (\text{t}, J=6.6 \text{ Hz}, 2\text{H}), 1.82 \sim 1.72 (\text{m}, 2\text{H}), 1.67 \sim 1.56 (\text{m}, 4\text{H}), 1.16 \sim 1.01 (\text{m}, 6\text{H})$$

实施例 4-69

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.89 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.70 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.60 (dd, J=1.2 Hz, 8.1 Hz, 1H), 7.53 (ddd, J=1.5 Hz, 6.9 Hz, 8.5 Hz, 1H), 7.23 (ddd, J=1.2 Hz, 6.9 Hz, 8.1 Hz, 1H), 6.98 (d, J=9.2 Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 3.76 (t, J=5.0 Hz, 4H), 3.39 (s, 2H), 3.06~2.95 (m, 4H), 2.66 (t, J=7.3 Hz, 2H), 2.59 (t, J=5.0 Hz, 4H), 2.47 (t, J=7.3 Hz, 2H), 1.89~1.79 (m, 2H), 1.74~1.64 (m, 2H)

实施例 4-70

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 7.88 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.53 (ddd, J = 8.5 Hz, 1H) .

, $J=1.5\text{ Hz}$, 6.9 Hz , 8.5 Hz , 1 H), 7.22 (ddd, $J=1.2\text{ Hz}$, 6.9 Hz , 8.1 Hz , 1 H), 6.97 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1 H), 4.97 (s, 2 H), $4.24\sim 4.16$ (m, 1 H), 3.75 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4 H), 2.93 (t, $J=7.7\text{ Hz}$, 2 H), $2.88\sim 2.76$ (m, 2 H), $2.69\sim 2.49$ (m, 6 H), 2.45 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 2 H), $2.01\sim 1.61$ (m, 6 H)

Mass, m/e: 448 (M^+), 157 (base)

実施例4-71

実施例4-1と同様にして、3-アミノ-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-6-トリフルオロメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 7.89 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1 H), 7.70 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1 H), 7.59 (dd, $J=1.2\text{ Hz}$, 8.1 Hz , 1 H), 7.53 (ddd, $J=1.5\text{ Hz}$, 6.9 Hz , 8.5 Hz , 1 H), 7.23 (ddd, $J=1.2\text{ Hz}$, 6.9 Hz , 8.1 Hz , 1 H), 6.98 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1 H), 4.97 (s, 2 H), $3.79\sim 3.74$ (m, 4 H), $2.98\sim 2.90$ (m, 3 H), $2.82\sim 2.32$ (m, 10 H), $2.23\sim 2.15$ (m, 1 H), $1.86\sim 1.62$ (m, 5 H)

Mass, m/e: 500 (M^+), 157 (base)

実施例5: 前記式(I)において、Xが水素原子を表し、Yが窒素原子を表す場合の化合物の合成

実施例5-1

ステップ5-1-A: メタノール 14 ml に室温攪拌下にてナトリウム 256 mg を加え、次いでニトログアニジン 1.04 g を加えて 45 分間加熱還流し、次いで2-シクロヘキサノンカルボン酸エチルエステル 1.70 g を加えて 9 時間加熱還流した。冷後、溶媒を減圧下留去した。残渣に水を加え、酢酸で酸性とした後、析出物を濾取、乾燥して2-ニトロアミノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オン 1.76 g (84%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆) δ : $2.56\sim 2.45$ (m, 2 H) $2.30\sim 2.19$ (m, 2 H), $1.74\sim 1.58$ (m, 4 H)

Mass, m/e: 210 ($(M+1)^+$), 122 (base)

ステップ5-1-B: 2-[3-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)プロピル]イソインドール-1, 3-ジオン 1.52 g のエタノール 30 ml 溶液に、ヒドラジン-水和物 1.50 g のエタノール 10 ml 溶液を加え、 7 時間加熱還流した。冷後、不溶物を濾別して、溶媒を減圧下留去した。5規定水酸化ナトリウムでアルカリ性とした後、クロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して、3-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)プロピルアミン 0.99 g (96%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 7.87 (d, $J=8.9\text{ Hz}$, 1 H), 7.69 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1 H), 7.58 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 1 H), 7.52 (ddd, $J=1.5\text{ Hz}$, 6.9 Hz , 8.5 Hz , 1 H), 7.23 (ddd, $J=1.2\text{ Hz}$, 6.9 Hz , 8.1 Hz , 1 H), 6.97 (d, $J=8.9\text{ Hz}$, 1 H), 3.75 (t, $J=5.4\text{ Hz}$, 4 H), 2.78 (t, $J=6.9\text{ Hz}$, 2 H), 2.58 (t, $J=5.4\text{ Hz}$, 4 H), 2.46 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 2 H), $1.78\sim 1.63$ (m, 2 H)

Mass, m/e: 270 (M^+), 157 (base)

ステップ5-1-C: 上記ステップ5-1-Aで得られた2-ニトロアミノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オン 210 mg 及び上記ステップ5-1-Bで得られた3-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)プロピルアミン 27

0 mg をピリジン 3 ml に加え 16 時間加熱還流した。冷後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (25% アンモニア水: メタノール: クロロホルム = 0.5 : 5 : 45) で精製し、2- [3- (4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル) プロピルアミノ] -5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オン 301 mg (72%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.87 (d, $J=8.9\text{ Hz}$, 1H), 7.68 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 7.58 (d, $J=7.8\text{ Hz}$, 1H), 7.52 (t, $J=7.0\text{ Hz}$, 1H), 7.21 (t, $J=7.0\text{ Hz}$, 1H), 6.97 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 5.73 (br s, 1H), 3.91 (br s, 4H), 3.39 (br s, 2H), 2.62 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 2.51 (t, $J=6.2\text{ Hz}$, 2H), 2.42 (t, $J=6.2\text{ Hz}$, 2H), 2.37 (t, $J=6.2\text{ Hz}$, 2H), 1.98~1.53 (m, 6H)

Mass, m/e : 418 (M^+), 157 (base)

実施例 5-2

実施例 5-1 と同様にして、2- [4- (4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル) ブチルアミノ] -5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.87 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 7.68 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 7.58 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 7.52 (ddd, $J=1.5\text{ Hz}$, 6.9 Hz, 8.5 Hz, 1H), 7.21 (t, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 6.96 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 6.05 (br s, 1H), 3.76 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 3.38 (br s, 2H), 2.58 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 2.52~2.28 (m, 6H), 1.95~1.51 (m, 8H)

Mass, m/e : 432 (M^+), 157 (base)

実施例 5-3

実施例 5-1 と同様にして、2- [3- [4- (4-メチルキノリン-2-イル) ピペラジン-1-イル] プロピルアミノ] -5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.77 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 7.69 (d, $J=7.7\text{ Hz}$, 1H), 7.52 (ddd, $J=1.5\text{ Hz}$, 6.9 Hz, 8.5 Hz, 1H), 7.24 (t, $J=7.7\text{ Hz}$, 1H), 6.84 (s, 1H), 3.95 (br s, 4H), 3.39 (br s, 2H), 2.62 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 2.59 (s, 3H), 2.52 (t, $J=6.2\text{ Hz}$, 2H), 2.46~2.36 (m, 4H), 1.87~1.64 (m, 6H)

Mass, m/e : 432 (M^+), 171 (base)

実施例 5-4

実施例 5-1 と同様にして、2- [3- [4- (7-メトキシイソキノリン-1-イル) ピペラジン-1-イル] プロピルアミノ] -5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.04 (d, $J=5.8\text{ Hz}$, 1H), 7.66 (d, $J=8.9\text{ Hz}$, 1H), 7.37 (d, $J=2.7\text{ Hz}$, 1H), 7.27 (dd, $J=2.7\text{ Hz}$, 8.9 Hz, 1H), 7.20 (d, $J=5.8\text{ Hz}$, 1H), 6.00 (br s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.56 (br s, 4H), 3.41 (br s, 2H), 2.77 (br s, 4H), 2.59 (t, $J=6.2\text{ Hz}$, 2H), 2.48~2.41 (m, 2H), 2.40~2.33 (m, 2H), 1.91~1.80 (m, 2H), 1.78~1.63 (m, 4H)

Mass, m/e : 448 (M^+), 187 (base)

実施例 5-5

実施例 5-1 と同様にして、2- [3- (4-ピロロ [1, 2-a] キノキサリン-4-イルピペラジン-1-イル) プロピルアミノ] -5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H

ーキナゾリン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.81 (dd, $J=1.2\text{ Hz}$, 2.7 Hz , 1H), 7.72 (dd, $J=1.5\text{ Hz}$, 8.1 Hz , 1H), 7.65 (dd, $J=1.5\text{ Hz}$, 7.7 Hz , 1H), 7.35~7.23 (m, 2H), 6.80~6.73 (m, 2H), 4.01 (br s, 4H), 3.40 (br s, 2H), 3.69 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 2.54 (t, $J=6.2\text{ Hz}$, 2H), 2.44 (t, $J=5.7\text{ Hz}$, 2H), 2.39 (t, $J=5.7\text{ Hz}$, 2H), 1.88~1.63 (m, 6H)

Mass, m/e : 457 (M^+), 196 (base)

実施例5-6

実施例5-1と同様にして、2-[3-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)プロピルアミノ]-3H-キナゾリン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.09 (br s, 1H), 7.90 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 7.71 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 7.61 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 7.58~7.51 (m, 2H), 7.38~7.19 (m, 2H), 7.15 (br s, 1H), 6.99 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 3.92 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 3.55 (br s, 2H), 2.67 (br s, 4H), 2.60 (t, $J=6.2\text{ Hz}$, 2H), 1.95 (br s, 2H)

Mass, m/e : 414 (M^+), 157 (base)

実施例5-7

実施例5-1と同様にして、2-[3-[4-(7-メトキシイソキノリン-1-イル)ピペラジン-1-イル]プロピルアミノ]-3H-キナゾリン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.13~8.03 (m, 2H), 7.69 (d, $J=8.9\text{ Hz}$, 1H), 7.55 (ddd, $J=1.5\text{ Hz}$, 6.9 Hz , 8.5 Hz , 1H), 7.39 (d, $J=2.3\text{ Hz}$, 1H), 7.35 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 7.29 (dd, $J=2.3\text{ Hz}$, 8.1 Hz , 1H), 7.27~7.21 (m, 1H), 7.14 (br s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.62~3.53 (m, 6H), 2.83 (br s, 4H), 2.69 (t, $J=6.2\text{ Hz}$, 2H), 2.07~1.94 (m, 2H)

Mass, m/e : 444 (M^+), 187 (base)

実施例5-8

実施例5-1と同様にして、2-[3-(4-ピロロ[1,2-a]キノキサリン-4-イルピペラジン-1-イル)プロピルアミノ]-3H-キナゾリン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.09 (br s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.74 (d, $J=7.7\text{ Hz}$, 1H), 7.68 (d, $J=7.7\text{ Hz}$, 1H), 7.56 (ddd, $J=1.5\text{ Hz}$, 6.9 Hz , 8.5 Hz , 1H), 7.38~7.24 (m, 3H), 7.12 (br s, 1H), 6.81~6.73 (m, 2H), 3.99 (br s, 4H), 3.56 (br s, 2H), 2.73 (br s, 4H), 2.62 (t, $J=6.2\text{ Hz}$, 2H), 1.95 (br s, 2H)

Mass, m/e : 453 (M^+), 196 (base)

実施例6: 前記式(I)において、Xがアミノ基を表し、Yが窒素原子を表す場合の化合物の合成

実施例6-1

ステップ6-1-A: ポタシウム 3-アミノ-3H-キナゾリン-4-オン-2-チオレート 209mg のジメチルホルムアミド 5ml 溶液に、ヨウ化メチル 141mg を加え、室温にて20分攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去し、3-アミノ-2-メチルチオ3H-キナゾリン-4-オン 161mg (86%) を得た。

ステップ6-1-B: 上記ステップ6-1-Aで合成した3-アミノ-2-メチルチオ3

H-キナゾリン-4-オン131mg及び3-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)プロピルアミン172mgの混合物を145℃で5時間加熱攪拌した。反応混合物を冷却後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール:塩化メチレン=1:19)で精製し、3-アミノ-2-[3-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)プロピルアミノ]-3H-キナゾリン-4-オン198mg(73%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.06 (dd, $J=1.5\text{ Hz}$, 8.1 Hz, 1H), 7.90 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 7.71 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 7.62~7.51 (m, 3H), 7.50~7.45 (m, 1H), 7.37 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 7.23 (ddd, $J=1.2\text{ Hz}$, 6.9 Hz, 8.1 Hz, 1H), 7.13 (ddd, $J=1.2\text{ Hz}$, 6.9 Hz, 8.1 Hz, 1H), 6.99 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.81 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 3.64 (q, $J=6.2\text{ Hz}$, 2H), 2.65 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 2.60 (t, $J=6.2\text{ Hz}$, 2H), 1.91 (q, $J=6.2\text{ Hz}$, 2H)
Mass, m/e: 429 (M^+), 157 (base)

実施例6-2

実施例6-1と同様にして、3-アミノ-2-[3-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)プロピルアミノ]-5,6,7,8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.90 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 7.70 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 7.60 (dd, $J=1.2\text{ Hz}$, 8.1 Hz, 1H), 7.53 (ddd, $J=1.5\text{ Hz}$, 6.9 Hz, 8.5 Hz, 1H), 7.23 (ddd, $J=1.2\text{ Hz}$, 6.9 Hz, 8.1 Hz, 1H), 6.98 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 4.42 (br s, 2H), 3.80 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 3.52 (q, $J=6.2\text{ Hz}$, 2H), 2.63 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 2.56 (t, $J=6.2\text{ Hz}$, 2H), 2.50~2.40 (m, 4H), 1.89~1.80 (m, 2H), 1.78~1.66 (m, 4H)

Mass, m/e: 433 (M^+), 157 (base)

実施例6-3

実施例6-1と同様にして、3-アミノ-2-[3-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)プロピルアミノ]-5,6,7,8-テトラヒドロ-3H-ベンゾ[4,5]チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.90 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 7.70 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 7.60 (d, $J=7.7\text{ Hz}$, 1H), 7.54 (ddd, $J=1.2\text{ Hz}$, 6.9 Hz, 8.1 Hz, 1H), 7.46~7.41 (m, 1H), 7.23 (ddd, $J=1.2\text{ Hz}$, 6.9 Hz, 8.1 Hz, 1H), 6.99 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.81 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 3.57 (q, $J=5.8\text{ Hz}$, 2H), 2.93~2.88 (m, 2H), 2.69~2.55 (m, 8H), 1.92~1.76 (m, 6H)

Mass, m/e: 489 (M^+), 157 (base)

製剤例

錠剤:

	mg/錠
活性成分	5.0
でん粉	10.0
乳糖	73.0
カルボキシメチルセルロースカルシウム	10.0
タルク	1.0
ステアリン酸マグネシウム	1.0
	100.0

活性成分を $70\ \mu\text{m}$ 以下の粒度に粉碎し、それにでん粉、乳糖及びカルボキシメチルセルロースカルシウムを加えてよく混合する。10% のでん粉のりを上記混合粉体に加えて攪拌混合し、顆粒を製造する。乾燥後粒径を $1000\ \mu\text{m}$ 前後に整粒し、これにタルク及びステアリン酸マグネシウムを混合し、打錠する。

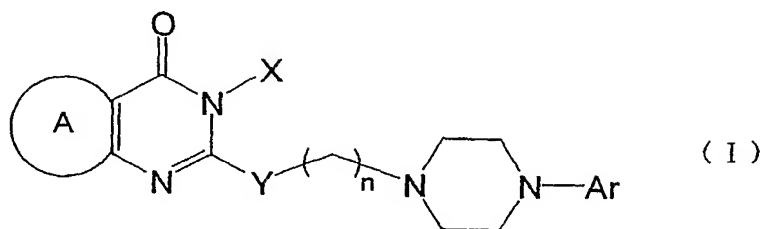
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 5-HT_{1A} 作動作用及び5-HT₃ 拮抗作用の両作用を有し、IBS等の疾病の処置剤として有用な化合物を提供すること。

【解決手段】 式

【化1】



式中、

A環は炭化水素環式基又は複素環式基を表し、

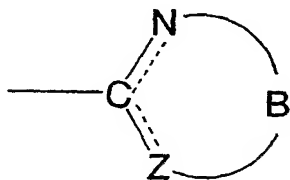
Xは水素原子又はアミノ基を表し、

Yは存在しないか、又はイオウ原子もしくは窒素原子を表し、

nは1～5の整数を表し、

Arは下記式

【化2】



の基を表す、

で示されるピリミジン誘導体又はその塩。

【選択図】 なし

特願 2 0 0 4 - 0 5 2 0 4 0

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[0 0 0 0 0 2 9 9 0]

1. 変更年月日
[変更理由]
住 所
氏 名

2 0 0 1 年 1 0 月 3 日
住所変更
東京都港区芝浦二丁目 5 番 1 号
帝国臓器製薬株式会社